MONOGRAFÍA REXULTI®

NUEVO
REXULTI®
brexpiprazol
comprimidos recubiertos




Nuevo
REXULTI®
brexpiprazol
comprimidos recubiertos

MONOGRAFÍA REXULTI®

ÍNDICE:

LOS FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS, GENERALIDADES..........2

BREXPIPRAZOL UNA NUEVA MOLÉCULA..........2

ESQUIZOFRENIA..........3
Definición..........3
Epidemiología..........3
Calidad de vida..........4

BREXPIPRAZOL EN ESQUIZOFRENIA..........4
Estudio VECTOR..........5
Estudio BEACON..........10
Estudios clínicos a largo plazo..........14

TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (TDM)..........16
Definición..........16
Epidemiología..........16
Calidad de vida..........16

BREXPIPRAZOL EN TDM..........17
Estudio PYXIS..........17
Estudio POLARIS..........20
Análisis *post hoc* de estudios PYXIS y POLARIS..........23
Estudio clínico a largo plazo..........25

CONCLUSIÓN GENERAL..........27

REFERENCIAS..........27



LOS FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS, GENERALIDADES

Los fármacos antipsicóticos se clasifican principalmente como típicos o atípicos. La distinción se basa únicamente en su capacidad para causar efectos secundarios extrapiramidales, incluida la discinesia tardía. Además, las dos clases difieren en el mecanismo de acción, los fármacos antipsicóticos atípicos proporcionan una modulación importante de la neurotransmisión serotoninérgica. Los fármacos antipsicóticos atípicos varían en los efectos secundarios metabólicos, por lo tanto tienen pocos efectos.

Los beneficios cognitivos de los fármacos antipsicóticos atípicos pueden ser superiores para la cognición y requieren menos uso de fármacos anticolinérgicos, que deterioran la memoria, para el tratamiento de los efectos secundarios extrapiramidales. En general, elegir entre fármacos antipsicóticos atípicos como tratamiento de primera línea representa el mejor curso para la esquizofrenia y para otros trastornos para los que se usan fármacos antipsicóticos.[1]

BREXPIPRAZOL UNA NUEVA MOLÉCULA

Rexulti® (brexpiprazol) es un antipsicótico atípico que fue aprobado por la FDA (Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos) en julio del año 2015 para el tratamiento de la esquizofrenia y como terapia coadyuvante a los antidepresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor.[2]

El mecanismo de acción es desconocido, sin embargo, se considera que su eficacia es medida por la combinación de su actividad agonista parcial de la serotonina 5-hidroxitriptamina $(HT)_{1A}$ y receptores de dopamina D_2, así como de su actividad antagonista de serotonina $5\text{-}HT_{2A}$.[2]

Tiene también cierta afinidad por los receptores de dopamina D_3 (Ki 1.1 nM) y actividad antagonista de receptores de noradrenalina α_{1A} (Ki 3.8 nM), de histamina H1 (Ki 19 nM) y muscarínicos M_1 (67% de inhibición a 10 μ M).[2]

Brexpiprazol cuenta con un mecanismo de acción de 2ª generación:[3]

Con rango de afinidad de unión similar en diferentes sistemas de neurotransmisores:[4]					
	Receptor	Agonista parcial	Antagonista	Afinidad de unión Ki (nM)*	Perfil de unión balanceada o con más beneficios clínicos.[4]
Serotonina	$5\text{-}HT_{1A}$	✓		0.12	Incrementa de manera indirecta la concentración de dopamina en el córtex prefrontal.[5]
	$5\text{-}HT_{2A}$		✓	0.47	Reduce la acatisia, tiene bajo potencial de inducir efectos extrapiramidales.[6] Ayuda a mejorar el desempeño cognitivo y los patrones de sueño.[7]
Dopamina	D_2	✓		0.30	Estabiliza la función dopaminérgica para una mejor tolerabilidad.[4,6,7] Disminuye la presencia de acatisia, insomnio, náusea, discinesia tardía e hiperprolactinemia.[4]
Norepinefrina	α_{1B}		✓	0.17	Promueve la actividad antipsicótica y tiene efectos sobre la recompensa inducida por estimulantes.[7,8]
	α_{2C}			0.59	Mejora la disponibilidad sináptica de noradrenalina y serotonina.[9]
Histamina	H_1		✓	19	Menor potencial de sedación, menos somnolencia y menor ganancia de peso.[6]
Muscarínicos	M_1		✓	10	Limita el riesgo de efectos anticolinérgicos adversos.[10]

*Alta afinidad cuando el valor de Ki es <1nM

Adaptado de Correll CU, *et ál.* AJP. 2015;172(9):870-80; Han C, *et ál.* Expert Rev Neurother. 2013;13(7):851-70; Stahl SM. CNS Spectr. 2016;21(1):1-6; 5. Maeda K, *et ál.* J Pharmacol Exp Ther. 2014;350(3):589-604; Drouin C, *et ál.* J Neurosci. 2002;22(7):2873-84; Blier P. Int J Neuropsychopharmacol. 2014;17(7):997-1008; Nasrallah HA. Mol Psychiatry. 2008;13(1):27-35.





Se ha comparado con otros antipsicóticos, ya que se piensa que aripiprazol y brexpiprazol comparten la mediación de ciertos receptores como el agonismo parcial de 5-HT_{1A} y D_2, y antagonismo de 5-HT_{2A}; sin embargo, aripiprazol muestra afinidades muy bajas a los receptores noradrenérgicos α1A (Ki 57 nM), histamina H1 (Ki 61 nM) o muscarínicos M_1 (IC_{50} >1000 nM), lo que genera diferencias importantes en su perfil de efectos adversos.[2]

La dosis de brexpiprazol difiere basado en la indicación, en el estado del metabolismo del citocromo P450 (CYP) 2D6, y en los tratamientos concomitantes que utilice cada paciente.[2]

El pico en la concentración plasmática de brexpiprazol se alcanza en 4 horas después de su administración, tiene una biodisponibilidad oral de 95% y puede administrase con o sin alimentos. La vida media terminal de eliminación es de 91 horas y el estado estable se alcanza en 10 - 12 días después de administrar diariamente. El brexpiprazol está altamente unido a las proteínas plasmáticas como albúmina sérica y glicoproteína ácida α1, su unión no se ve afectada por el uso de warfarina, diazepam o digitoxina.[2]

ESQUIZOFRENIA

DEFINICIÓN

La esquizofrenia es un trastorno mental complejo e incapacitante caracterizado por delirios, alucinaciones, lenguaje y comportamiento desorganizados, síntomas negativos, deterioro cognitivo y otros síntomas que contribuyen a la disfunción social y laboral.[11]

Es una enfermedad psiquiátrica crónica, controlable en la mayoría de los casos, más no curable. Su detección temprana y atención oportuna repercute significativamente en el impacto que el padecimiento genera al paciente y a la sociedad.[12]

EPIDEMIOLOGÍA

Este trastorno psiquiátrico severo se inicia, en más de 70% de los casos, en la adolescencia y en el adulto joven.[12]

Se estima que la prevalencia de la esquizofrenia es de 1% en la población mayor de 15 años, lo que representaría 45 millones de personas en el mundo con esquizofrenia. En México la prevalencia de esta enfermedad es de 0.7%, lo que coincide con los reportes recientes de la OMS a nivel mundial, por lo que, en nuestro país, se estima hay medio millón de personas con esquizofrenia; esta cifra no incluye a individuos que se presentan riesgo para desarrollar el padecimiento.[12]

Se trata de un padecimiento crónico que puede producir un grado de discapacidad en 80% de los afectados, si no son detectados y atendidos oportunamente. Los costos que produce a la sociedad son muy importantes, de hecho, en Estados Unidos se calcula un gasto de 65 mil millones de dólares al año por concepto de esta enfermedad.[12]

Los costos totales anuales de atención directa de la salud mental de acuerdo con un ensayo clínico llegaron a ser aproximadamente tres veces más altos entre las personas con esquizofrenia que tuvieron recaídas en los 6 meses previos al estudio en comparación con los pacientes que no tuvieron recaídas en ese período.[11]



Los países con economías emergentes se ven más afectados por el padecimiento, ya que, del total de personas con esquizofrenia, 33 millones viven en éstos y se estima que 50% de los pacientes no son tratados adecuadamente, muchos de ellos nunca han tenido contacto con un psiquiatra y 90% habita en los países menos desarrollados. El origen de esto, puede ser la falta de mecanismos para la detección temprana y el manejo oportuno, lo que conlleva a una mayor cronicidad y deterioro.[12]

CALIDAD DE VIDA

A partir del descubrimiento y uso de los antipsicóticos se ha generado un cambio en la historia natural de la esquizofrenia, ya que antes de su administración el curso de la enfermedad era continuo, lo que llevaba a un deterioro importante en 6 de cada 10 pacientes. Debido a que el curso del padecimiento es episódico, actualmente muchos pacientes pueden reinsertarse y funcionar satisfactoriamente con la sociedad; cada día aparecen nuevos antipsicóticos en el mercado, denominados atípicos, los cuales ocasionan menos efectos secundarios que los anteriores y con ello mejoran la adherencia farmacológica.[12]

Los objetivos del tratamiento de la esquizofrenia han evolucionado durante las últimas décadas y se centran en mejorar la funcionalidad, calidad de vida (QoL) y alcanzar la remisión. Las pautas recomiendan intervenciones psicosociales incorporadas en todas las fases del manejo del paciente, con el objetivo de minimizar el estrés y maximizar la funcionalidad.[11]

Las pautas de práctica de la Asociación Americana de Psiquiatría apoyan el uso de programas, como las intervenciones comunitarias (por ejemplo, el programa de tratamiento comunitario asertivo, intervenciones familiares, empleo con apoyo, terapia cognitivo conductual, capacitación en habilidades sociales y programas de intervención temprana para retrasar la recaída).[11]

Los tratamientos antipsicóticos pueden manejar los síntomas de esquizofrenia eficazmente y ayuda a que los pacientes alcancen la remisión, las recaídas son comunes; aunado a que la discontinuación de tratamiento es alta tanto en ensayos clínicos como en estudios de la vida real.[11]

Se ha documentado que 4 de cada 10 pacientes con recaídas tienen poca adherencia a los tratamientos actuales.[13]

Brexpiprazol en esquizofrenia

La eficacia y seguridad de brexpiprazol en el tratamiento de esquizofrenia aguda se ha demostrado en diferentes estudios clínicos, tanto a corto, como a largo plazo.[14]

Se ha evaluado la eficacia de brexpiprazol en el tratamiento de la esquizofrenia aguda en dos estudios clínicos fase 3 llamados BEACON y VECTOR, ambos tuvieron un diseño similar para lograr establecer su eficacia, seguridad y tolerabilidad. Incluyeron pacientes entre 18 y 65 años con un diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo con la definición del DSM-IV-TR (Manual de Diagnóstico y Estadística de Desórdenes Mentales, 4ª Edición) que estuvieran experimentando una exacerbación y pudieran beneficiarse al ser hospitalizados o, de continuar su estadía intrahospitalaria dependiendo del caso. El criterio de valoración principal para ambos estudios fue el cambio en la puntuación total desde la basal a la semana 6 en PANSS (Escala de Síndrome Positivo y Negativo).[2]

ESTUDIO VECTOR

En el estudio VECTOR que Christoph Corell publicó en 2015, un diseño multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se incluyeron pacientes con esquizofrenia que experimentaban una exacerbación.[4] Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria 1:2:2:2 para recibir 0.25 mg de brexpiprazol, 2 mg de brexpiprazol, 4 mg de brexpiprazol o placebo durante 6 semanas.[2]

El criterio de valoración primario fue el cambio desde la basal en la escala PANSS total, y como criterios de valoración secundarios se encontraban el cambio en la CGI (Escala de Impresión Clínica Global) y otras mediciones de eficacia y tolerabilidad; se realizó de agosto del 2011 a diciembre del 2015. En los grupos que recibieron 2 o 4 mg de brexpiprazol la dosificación inició en 1 mg/día y fue titulado a 2 mg en el día 5 y a 4 mg en el día 8.[4]

Características clínicas basales en pacientes con esquizofrenia exacerbada, se asignó aleatoriamente la toma por 6 semanas de placebo o brexpiprazol 0.25, 2 o 4 mg/día (población de seguridad).

Característica[a]	Placebo (N= 184)		Brexpipazol 0.25 mg/día (N=90)		2 mg/día (N=182)		4 mg/día (N=180)	
Características demográficas								
	N	%	N	%	N	%	N	%
Mujeres	66	35.9	29	32.2	71	39.0	69	38.3
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Edad (años)	39.7	10.8	40.5	11.4	39.62	10.2	4.8	11.0
Índice de masa corporal (kg/m²)	26.5	5.4	26.2	6.3	27.3	5.9	27.1	5.8
Características clínicas								
Edad al primer diagnostico (años)	27.4	9.5	27.5	8.9	26.6	8.6	28.0	9.6
Duración de la actual exacerbación (semanas)	2.7	2.6	2.6	1.8	2.8	2.3	2.4	1.6
Puntuación total en BPRS	55.7	7.1	55.0	7.5	56.4	8.6	55.3	7.4
Puntuación en PANSS								
Total	95.9	11.5	93.4	11.7	95.9	13.7	94.9	12.2
Subescala positiva	25.2	4.1	24.9	3.5	25.6	4.4	25.0	4.5
Subescala negativa	23.5	4.4	22.7	4.5	23.2	4.6	23.3	4.7
Puntuación total de la severidad en CGI	4.8	0.7	4.9	0.6	4.9	0.6	4.8	0.6
Escala de puntuación personal y de desempeño	45.1	9.5	44.2	9.8	45.4	10.5	45.3	10.9
Puntuación del componente de excitación en PANSS	13.0	3.7	12.7	3.8	13.4	4.1	13.1	3.6
Factor de PANSS definido según Marder *et ál.*[b]								
Síntomas positivos	29.6	4.3	29.0	3.6	29.7	4.4	29.0	4.4
Síntomas positivos	22.6	4.8	21.7	4.7	22.3	4.8	22.3	4.8
Pensamiento desorganizado	21.9	4.2	21.5	4.5	22.1	4.4	21.7	4.7
Hostilidad/excitación descontrolada	9.7	3.3	9.6	3.4	10.1	3.6	9.8	3.3
Ansiedad/depresión	12.0	3.2	11.8	3.1	11.7	3.2	11.9	2.8

Adaptado de Correll CU, *et ál.* Am J Psychiatry. 2015 Sep 1;172(9):870-80.
[a]Escala breve de evaluación psiquiátrica (BPRS por sus siglas en inglés); Impresiones clínicas globales (CGI por sus siglas en inglés); Escala de síndromes negativos y positivos (PANSS por sus siglas en inglés).
[b]Únicamente para la población de eficacia, por ejemplo, pacientes en quienes estaba disponible la puntuación basal y al menos una posterior a la basal. El numero de pacientes fue 178 para placebo, y 87, 180 y 178 para 0.25, 2 y 4 mg de brexpiprazol, respectivamente.

Inicialmente los pacientes se encontraban marcadamente afectados por la patología, la medición basal promedio de PANSS fue 95.2 y del CGI fue de 4.9. Las tasas de cumplimiento del estudio fueron de 62.2%, 68.1% y 67.2% para el grupo de brexpiprazol 0.25, 2 y 4 mg respectivamente y para placebo fueron de 59.2%.[4]

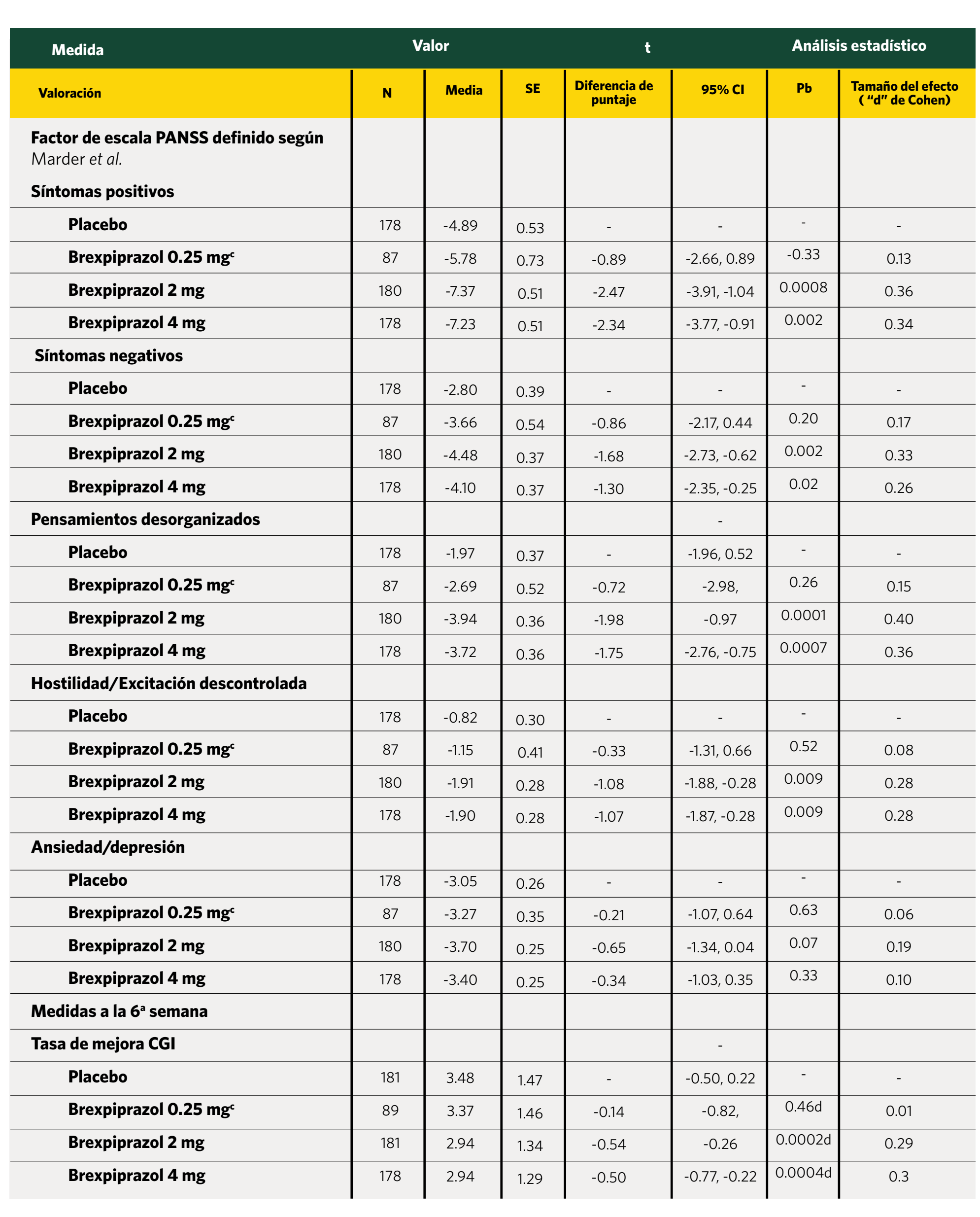
A la semana 6 comparado con placebo las dosis de brexpiprazol de 2 y 4 mg produjeron una reducción estadísticamente significativa mayor en PANSS total (con diferencias en el tratamiento de -8.72 y -7.64, respectivamente) y una severidad en CGI (diferencia en el tratamiento de -0.33 y -0.38).[4]

Eficacia al final de las mediciones para pacientes con esquizofrenia exacerbada, se asignó aleatoriamente la toma por 6 semanas de placebo o 0.25, 2 o 4 mg/día de Brexpiprazol[a]

Medida	Valor			Diferencia de placebo		Análisis estadístico	
Valoración	**N**	**Media**	**SE**	**Diferencia de puntaje**	**95% CI**	**Pb**	**Tamaño del efecto ("d" de Cohen)**
Cambios desde la basal[b]							
Criterio de valoración primario: Puntuación total en PANSS							
Placebo	178	-12.0187	1.60	-	-	-	-
Brexpiprazol 0.25 mg[c]	87	-14.90	2.23	-2.89	-8.27, 2.49	0.30	0.14
Brexpiprazol 2 mg	180	-20.73	1.55	-8.72	-13.1, -4.37	<0.0001	0.41
Brexpiprazol 4 mg	178	-19.65	1.54	-7.64	-12.0, -3.30	0.0006	0.36
Criterio de valoración secundario: puntuación total de la severidad CGI							
Placebo	181	-0.82	0.09	-	-	-	-
Brexpiprazol 0.25 mg[c]	89	-0.85	0.12	-0.03	-0.31, 0.26	0.85	0.03
Brexpiprazol 2 mg	181	-1.15	0.08	-0.33	-0.56, -0.10	0.006	0.29
Brexpiprazol 4 mg	178	-1.20	0.08	-0.38	-0.61, -015	0.002	0.33
Otros criterios de valoración secundarios							
Puntuación en escala de Rendimiento personal y social							
Placebo	170	10.26	0.98	-	-	-	-
Brexpiprazol 0.25 mg[c]	86	11.84	1.33	1.58	-1.58, 4.74	0.33	0.12
Brexpiprazol 2 mg	173	13.15	0.93	2.89	0.37, 5.42	0.03	0.23
Brexpiprazol 4 mg	168	12.75	0.93	2.46	-0.06, 4.98	0.06	0.19
Subescala de puntuación positiva en PANSS							
Placebo	178	-4.35	0.54	-	-	-	-
Brexpiprazol 0.25 mg[c]	87	-5.46	0.74	-1.11	-2.90, 0.68	0.23	0.16
Brexpiprazol 2 mg	180	-6.57	0.52	-2.22	-3.67, -0.77	0.003	0.31
Brexpiprazol 4 mg	178	-6.78	0.51	-2.44	-3.88, -0.99	0.001	0.35
Subescala de puntuación negativa en PANSS							
Placebo	178	-2.24	0.38	-	-	-	-
Brexpiprazol 0.25 mg[c]	87	-3.31	0.53	-1.07	-2.33, 0.20	0.10	0.21
Brexpiprazol 2 mg	180	-4.02	0.36	-1.78	-2.81, -0.76	0.0007	0.36
Brexpiprazol 4 mg	178	-3.65	0.36	-1.41	-2.44, -0.39	0.007	0.29
Componente de excitación PANSS							
Placebo	178	-1.64	0.36	-	-	-	-
Brexpiprazol 0.25 mg[c]	87	-1.99	0.49	-0.34	-1.53, 0.85	0.58	0.07
Brexpiprazol 2 mg	180	-2.87	0.34	-1.22	-2.19, -0.26	0.02	0.26
Brexpiprazol 4 mg	178	-2.75	0.34	-1.10	-2.06, -0.14	0.03	0.24

continúa

Adaptado de Correll CU, *et al*. Am J Psychiatry. 2015 Sep 1;172(9):870-80.



Medida		Valor		t		Análisis estadístico	
Valoración	N	Media	SE	Diferencia de puntaje	95% CI	Pb	Tamaño del efecto ("d" de Cohen)
Factor de escala PANSS definido según Marder *et al.*							
Síntomas positivos							
Placebo	178	-4.89	0.53	-	-	-	-
Brexpiprazol 0.25 mg[c]	87	-5.78	0.73	-0.89	-2.66, 0.89	-0.33	0.13
Brexpiprazol 2 mg	180	-7.37	0.51	-2.47	-3.91, -1.04	0.0008	0.36
Brexpiprazol 4 mg	178	-7.23	0.51	-2.34	-3.77, -0.91	0.002	0.34
Síntomas negativos							
Placebo	178	-2.80	0.39	-	-	-	-
Brexpiprazol 0.25 mg[c]	87	-3.66	0.54	-0.86	-2.17, 0.44	0.20	0.17
Brexpiprazol 2 mg	180	-4.48	0.37	-1.68	-2.73, -0.62	0.002	0.33
Brexpiprazol 4 mg	178	-4.10	0.37	-1.30	-2.35, -0.25	0.02	0.26
Pensamientos desorganizados					-		
Placebo	178	-1.97	0.37	-	-1.96, 0.52	-	-
Brexpiprazol 0.25 mg[c]	87	-2.69	0.52	-0.72	-2.98,	0.26	0.15
Brexpiprazol 2 mg	180	-3.94	0.36	-1.98	-0.97	0.0001	0.40
Brexpiprazol 4 mg	178	-3.72	0.36	-1.75	-2.76, -0.75	0.0007	0.36
Hostilidad/Excitación descontrolada							
Placebo	178	-0.82	0.30	-	-	-	-
Brexpiprazol 0.25 mg[c]	87	-1.15	0.41	-0.33	-1.31, 0.66	0.52	0.08
Brexpiprazol 2 mg	180	-1.91	0.28	-1.08	-1.88, -0.28	0.009	0.28
Brexpiprazol 4 mg	178	-1.90	0.28	-1.07	-1.87, -0.28	0.009	0.28
Ansiedad/depresión							
Placebo	178	-3.05	0.26	-	-	-	-
Brexpiprazol 0.25 mg[c]	87	-3.27	0.35	-0.21	-1.07, 0.64	0.63	0.06
Brexpiprazol 2 mg	180	-3.70	0.25	-0.65	-1.34, 0.04	0.07	0.19
Brexpiprazol 4 mg	178	-3.40	0.25	-0.34	-1.03, 0.35	0.33	0.10
Medidas a la 6ª semana							
Tasa de mejora CGI					-		
Placebo	181	3.48	1.47	-	-0.50, 0.22	-	-
Brexpiprazol 0.25 mg[c]	89	3.37	1.46	-0.14	-0.82,	0.46d	0.01
Brexpiprazol 2 mg	181	2.94	1.34	-0.54	-0.26	0.0002d	0.29
Brexpiprazol 4 mg	178	2.94	1.29	-0.50	-0.77, -0.22	0.0004d	0.3

continúa

Adaptado de Correll CU, *et ál*. Am J Psychiatry. 2015 Sep 1;172(9):870-80.

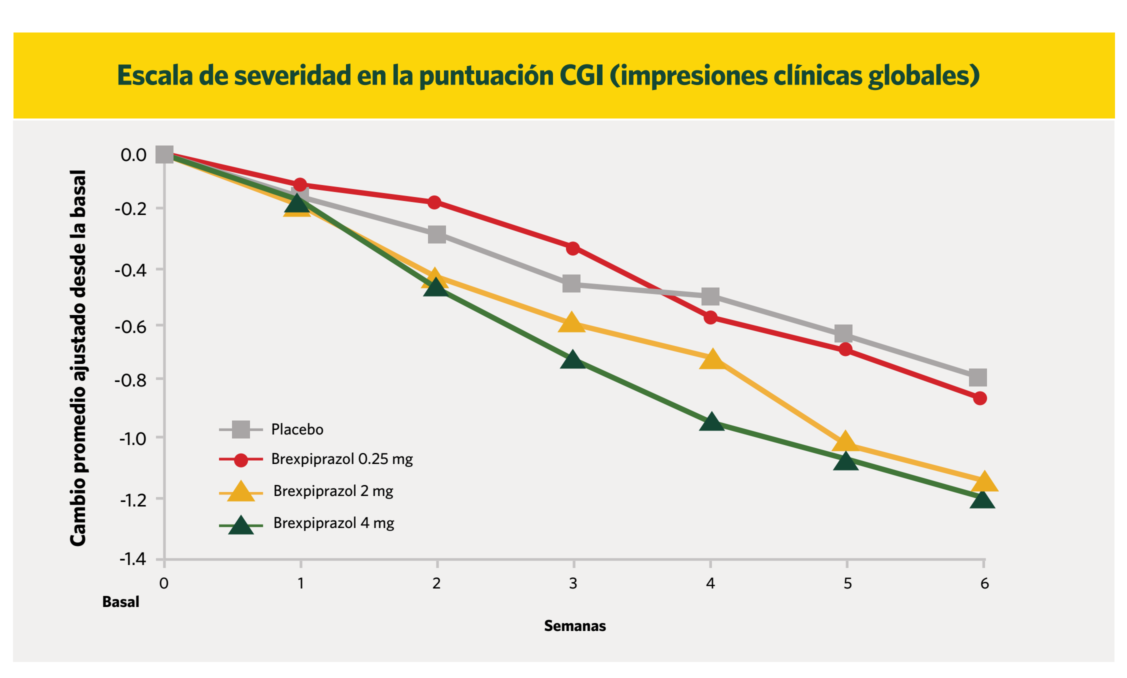


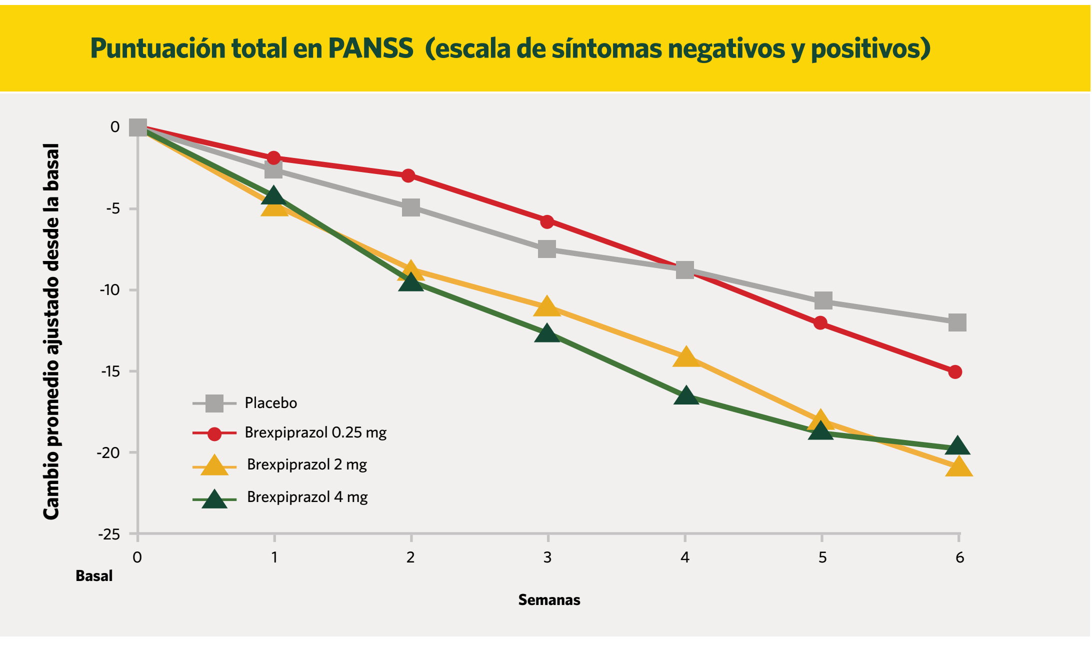
Medida		Valor	Diferencia de placebo		Análisis estadístico	
Valoración	N	Tasa (%)	Riesgo relativo	95% CI	Pb	Número necesario para tratar
Tasas de respuesta según el porcentaje de mejoría						
Mejoría ≥20%[f]						
Placebo	178	34.8	-	-	-	-
Brexpiprazol 0.25 mg[c]	87	44.8	1.28	0.96, 1.71	0.11	10
Brexpiprazol 2 mg	180	52.2	1.51	1.19, 1.90	0.0005	6
Brexpiprazol 4 mg	178	53.9	1.51	1.21, 1.90	0.0003	6
Mejoría ≥30%[f]						
Placebo	178	30.3	-	-	-	-
Brexpiprazol 0.25 mg[c]	87	39.1	1.27	0.92, 1.76	0.16	12
Brexpiprazol 2 mg	180	47.8	1.59	1.23. 2.05	0.0004	6
Brexpiprazol 4 mg	178	46.1	1.48	1.14, 1.91	0.004	7
Mejoría ≥40%[f]						
Placebo	178	30.3	-	-	-	-
Brexpiprazol 0.25 mg[c]	87	35.6	1.16	0.82, 1.64	0.41	19
Brexpiprazol 2 mg	180	46.7	1.55	1.19, 2.01	0.0009	7
Brexpiprazol 4 mg	178	44.4	1.42	1.10, 1.85	0.009	8
Mejoría ≥50%[f]						
Placebo	178	30.3	-	-	-	-
Brexpiprazol 0.25 mg[c]	87	33.3	1.09	0.76, 1.55	0.66	34
Brexpiprazol 2 mg	180	46.7	1.55	1.19, 2.01	0.0009	7
Brexpiprazol 4 mg	178	44.4	1.42	1.10, 1.85	0.009	8
Discontinuación a falta de eficacia[g]						
Placebo	178	10.1	-	-	-	-
Brexpiprazol 0.25 mg[c]	87	8.1	0.77	0.35, 1.68	0.52	-
Brexpiprazol 2 mg	180	9.4	0.87	0.46, 1.65	0.67	-
Brexpiprazol 4 mg	178	3.9	0.39	0.18, 0.85	0.02	-

[a]Escala de síndromes negativos y positivos (PANSS por sus siglas en inglés). Impresiones clínicas globales (CGI por sus siglas en inglés); el texto en negritas indica diferencia significativa respecto al placebo (*p<0.05*).
[b]Los mínimos cuadrados significan (SE) cambio desde la basal a las 6 semanas. La comparación en el valor de p del placebo y de brexpiprazol se derivó del modelo de análisis mixto en el análisis de las mediciones.
[C]El análisis estadístico que amparó 0.25 mg de brexpiprazol y placebo fue exploratorio para todas las mediciones.
[d]Este valor de p fue derivado de la media en la puntuación del test de Cochran-Mantel-Haenszel.
[e]Estos valores de p fueron derivados de el test de asociación general de Cochran-Mantel-Haenszel.
[f]La mejoría se definió como el cambio en la media desde la basal en la puntuación total PANSS de ≥ 30% (criterio de exploración secundario) o ≥ 20%, ≥40% o ≥50% (criterio de valoración exploratorio) o la puntuación en la mejoría de CGI de 1 (mucha mejoría), o 2 (mucha mejoría) a la semana 6.
[g]El numero necesario para causar daño pudo no ser calculado debido a que la tasa de discontinuación fue mas alta en el grupo placebo que en los grupos de brexpiprazol.

Adaptado de Correll CU, *et ál.* Am J Psychiatry. 2015 Sep 1;172(9):870-80.

Esta figura muestra el cambio promedio en mínimos cuadrados en la puntuación de los síntomas y la severidad de los pacientes con esquizofrenia exacerbada, se asignó aleatoriamente la toma por 6 semanas de placebo, 0.25 mg, 2 mg o 4 mg/día de brexpiprazol.





Adaptado de Correll CU, *et ál*. Am J Psychiatry. 2015 Sep 1;172(9):870-80.

El evento adverso emergente relacionado con el tratamiento con brexpiprazol fue acatisia (4.4% con 2 mg, 7.2% con 4 mg y 2.2% con placebo). La ganancia de peso con brexpiprazol fue moderada (1.45 y 1.28 kg para 2 y 4 mg, respectivamente, comparado con 0.42 kg con placebo a la semana 6). No se presentaron cambios en los niveles de lípidos o glucosa ni en tasas de síntomas extrapiramidales. Concluyó que brexpiprazol a las dosis de 2 y 4 mg/día demostró eficacia estadísticamente significativa comparado con placebo y una buena tolerabilidad en pacientes con una exacerbación de esquizofrenia.[4]

En conclusión, el estudio VECTOR demostró la eficacia de brexpiprazol a dosis de 2 mg y 4 mg una vez al día, con una buena tolerabilidad en pacientes con exacerbaciones agudas de esquizofrenia.[4,15]

ESTUDIO BEACON

En el estudio BEACON publicado por John M. Kane en el año 2015, se evaluó la eficacia y seguridad de tres dosis de brexpiprazol en pacientes adultos con esquizofrenia aguda. Fue un estudio fase 3 aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo realizado entre julio del año 2011 y enero de 2014. Hubo una fase de selección previa al tratamiento de ≤14 días, un período de tratamiento doble ciego de 6 semanas, y una fase de seguimiento de 30 días. Los pacientes fueron hospitalizados durante el período de tratamiento.[16]

En este estudio se asignó de manera aleatoria a los participantes de forma 2: 3: 3: 3 para recibir 1 mg de brexpiprazol, 2 mg de brexpiprazol, 4 mg de brexpiprazol o placebo una vez al día respectivamente.[2]

El criterio de valoración primario fue el cambio desde la basal en la escala de PANSS total a la semana 6, los criterios de valoración secundario fue el cambio en la escala de severidad CGI en 6 semanas.[16]

Las características demográficas fueron similares en todos los grupos de tratamiento, todos los pacientes habían recibido tratamiento en episodios previos de esquizofrenia y se encontraban marcadamente enfermos al inicio del estudio, con un PANSS total promedio de 95.0 y un CGI de 4.9.[16]

Características clínicas en la basal (población aleatoria)

		Brexpiprazol		
	Placebo (n= 184)	**1 mg (n= 120)**	**2 mg (n= 186)**	**4 mg (n= 184)**
Edad (años), promedio (DE)	39.3 (10.8)	39.1 (11.9)	36.9 (10.9)	38.6 (11.0)
IMC (kg/m²), promedio (DE)	26.6 (5.6)	26.7 (5.8)	26.3 (6.1)	27.1 (6.6)
Mujer, n (%)	73 (39.7)	43 (35.8)	64 (34.4)	71 (38.6)
Hombre, n (%)	111 (60.3)	77 (64.2)	122 (65.6)	113 (61.4)
Características clínicas				
Edad de la primer diagnosis (años), promedio (DE)	25.6 (8.9)	26.3 (9.2)	25.2 (7.5)	25.5 (7.1)
Duración del episodio actual (semanas), promedio (DE)	2.6 (2.8)	2.4 (2.8)	2.7 (3.0)	2.3 (2.2)
PANSS, promedio (DE) puntuación total	94.8 (13.0)	93.3 (12.8)	96.3 (12.8)	95.1 (12.5)
Puntuación positiva en la subescala	25.0 (4.6)	24.9 (4.3)	24.9 (4.3)	24.9 (4.4)
Puntuación negativa en la subescala	24.0 (5.3)	23.2 (5.4)	24.1 (5.2)	23.9 (5.0)
Puntuación de CGI-I, promedio (DE)	4.9 (0.6)	4.9 (0.7)	5 (0.7)	4.9 (0.6)
Puntaje en la escala PSP, promedio (DE)	43.7 (10.8)	45.5 (10.7)	43.7 (11.4)	44.7 (11.1)
Puntaje total en BPRS, promedio (DE)	55.0 (8.7)	54.4 (8.6)	55.5 (7.5)	55.2 (7.5)

IMC: índice de masa corporal; BPRS: escala de clasificación psiquiátrica breve; CGI-I: impresiones de severidad clínicas globales; PANSS: escala de síndrome positivo y negativo; PSP: desempeño personal y social; DE: desviación estándar.

Adaptado de Kane JM, *et ál.* Schizophr Res. 2015 May;164(1-3):127-35.

Para el criterio de valoración primario brexpiprazol mostró una mejoría estadísticamente significativa con su dosis de 4 mg contra placebo (diferencia en el tratamiento -6.47, *p=0.0022*), en el criterio principal de valoración secundario también se observó una mejoría con la administración de brexpiprazol (diferencia de -0.38. *p=0.0015*), al igual que en otros resultados de eficacia secundarios. Brexpiprazol a dosis de 1 y 2 mg también mostró mejoría numérica comparado con placebo, con una *p>0.05*.[16]

Eficacia del criterio de valoración (población de eficacia)

		Brexpiprazol		
Valoración	**Placebo (n= 180)**	**1 mg (n= 177)**	**2 mg (n= 179)**	**4 mg (n= 181)**
Criterio de valoración primario				
Puntuación total en PANSS				
Cambio desde la basal				
Cambio promedio en los LS (EE)[a]	-13.53 (1.52)	-16.90 (1.86)	-16.61 (1.49)	-20.00 (1.48)
Diferencia de tratamiento (95% IC)	-	-3.37 (-8.06, 1.32)	-3.08 (-7.23, 1.07)	-6.47 (-10.6, 2.35)
P	-	0.1588	0.1448	0.0022
Criterio de valoración secundario				
Puntuación en CGI-I				
Cambio desde la basal				
Cambio promedio de LS (EE)[a]	-0.81 (0.09)	-0.91 (0.11)	-0.99 (0.09)	-1.19 (0.08)
Diferencia de tratamiento (95% IC)	-	-0.10 (-0.37, 0.16)	-0.19 (-0.42, 0.05)	-0.38 (-0.62, 0.15)
P	-	0.4449	0.1269	0.0015
Puntuación en la escala PSP				
Cambio desde la basal				
Cambio promedio de LS (EE)[a]	8.52 (0.97)	11.73 (1.19)	10.52 (0.95)	13.11 (0.94)
Diferencia de tratamiento (95% IC)	-	3.21 (0.26, 6.16)	2.00 (-0.58, 4.59)	4.59 (-2.02, 7.17)
P	-	0.0332	0.1286	0.0005
Puntuación positiva en la subescala PANSS				
Cambio desde la basal				
Cambio promedio de LS (EE)[a]	-4.95 (0.51)	-5.63 (0.62)	-5.42 (0.50)	-6.65 (0.50)
Diferencia de tratamiento (95% IC)	-	-0.68 (-2.26, 0.89)	-0.47 (-1.86, 0.93)	-1.70 (-3.08, 0.31)
P	-	0.3938	0.5101	0.0166
Puntuación negativa en la subescala PANSS				
Cambio desde la basal				
Cambio promedio de LS (EE)[a]	-2.14 (0.39)	-2.92 (0.48)	-2.91 (0.38)	-3.36 (0.39)
Diferencia de tratamiento (95% IC)	-	-0.78 (-1.98, 0.42)	-0.77 (-1.83, 0.29)	-1.22 (-2.28, 0.17)
P	-	0.2004	0.1547	0.0231
Puntuación CGI-I				
Promedio a la semana 6 (DE)[b]	3.48 (1.46)	3.20 (1.45)	3.17 (1.34)	2.95 (1.33)
Diferencia de tratamiento (95% IC)[b]	-	-0.24 (-0.56, 0.08)	-0.30 (-0.60, 0.01)	-0.49 (-0.78, 0.20)
P	-	0.1358	0.0422	0.0009
Tasas de respuesta				
Mejoría de ≥ 20%[c]	40.0	47.0	44.7	53.6
% de riesgo relativo (95% IC)[d]	-	1.17 (0.91, 1.50)	1.14 (0.89, 1.45)	1.33 (1.06, 1.66)
P	-	0.2400	0.3036	0.0114
NNT	-	15	22	8

continúa

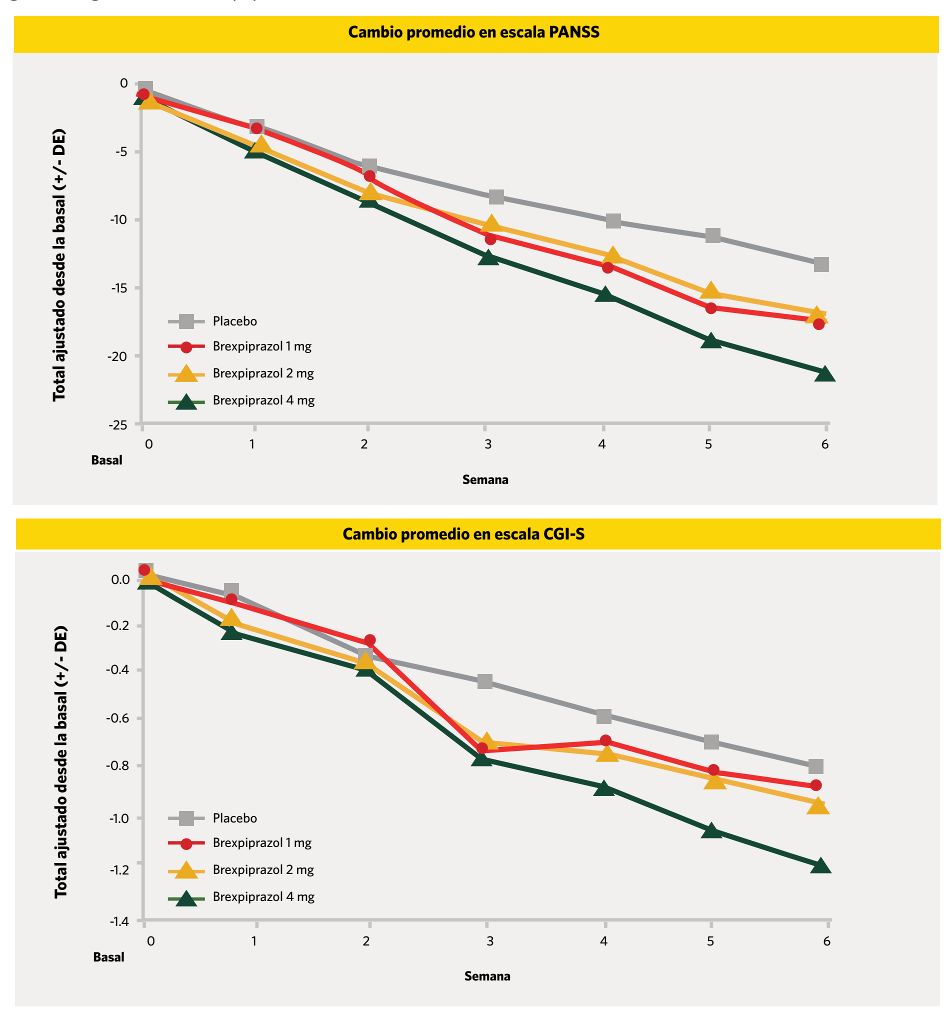
Adaptado de Kane JM, *et ál*. Schizophr Res. 2015 May;164(1-3):127-35.

		Brexpiprazol		
Valoración	**Placebo (n= 180)**	**1 mg (n= 177)**	**2 mg (n= 179)**	**4 mg (n= 181)**
Mejoría de ≥ 30%[c]	31.7	43.6	38.6	49.7
% de riesgo relativo (95% IC)[d]	-	1.35 (1.02, 1.79)	1.22 (0.92, 1.62)	1.54 (1.20, 2.00)
P	-	0.0433	0.1680	0.0006
NNT	-	9	15	6
Mejoría de ≥ 40%[c]	30.6	41.9	36.9	48.6
% de riesgo relativo (95% IC)[d]	-	1.34 (1.00, 1.79)	1.21 (0.91, 1.62)	1.56 (1.20, 2.03)
P	-	0.0558	0.1881	0.0006
NNT	-	9	16	6
Mejoría de ≥ 50%[c]	29.4	41.9	36.9	48.1
% de riesgo relativo (95% IC)[d]	-	1.40 (1.05, 1.88)	1.26 (0.94, 1.69)	1.60 (1.22, 2.10)
P	-	0.0307	0.1265	0.0004
NNT	-	8	14	6
Tasa de discontinuación debido a falta de eficacia[e]**, n (%)**	21 (11.67)	9 (7.69)	20 (11.17)	16 (8.84)
Riesgo relativo (95% IC)[d]	-	0.76 (0.36, 1.59)	1.00 (0.55, 1.85)	0.82 (0.44, 1.51)
P	-	0.4586	0.9894	0.5202
Puntuación en estado de excitación PANSS				
Cambio desde la basal				
Cambio promedio de LS (EE)[a]	-1.47	-1.94	-1.90	-2.86
Diferencia de tratamiento (95% IC)[a]	-	-0.48 (-1.51, 0.56)	-0.43 (-1.34, 0.48)	-1.39 (-2.30, 0.48)
P	-	0.3646	0.3559	0.0029
Puntuación del factor Marder PANSS, diferencia positiva del placebo a la semana 6[a]				
Cambio desde la basal[a]	-5.91	-6.56	-6.26	-7.05
Diferencia de tratamiento (95% IC)	-	-0.65 (-2.32, 1.01)	-0.35 (-1.83, 1.12)	-1.14 (-2.61, 0.33)
P	-	0.4423	0.6400	0.1273
Negativo				
Cambio desde la basal[a]	-2.55	-3.55	-3.53	-3.84
Diferencia de tratamiento (95% IC)	-	-1.00 (-2.22, 0.22)	-0.98 (-2.06, 0.10)	-1.28 (-2.36, 0.21)
P	-	0.1080	0.0754	0.0194
Pensamiento desorganizado				
Cambio desde la basal[a]	-2.59	-3.46	-2.94	-3.98
Diferencia de tratamiento (95% IC)	-	-0.87 (-1.96, 0.21)	-0.35 (-1.31, 0.61)	-1.39 (-2.34, 0.43)
P	-	0.1150	0.4754	0.0045
Puntuación del factor Marder PANSS, diferencia del placebo a la semana 6ª hostilidad/agitación incontrolada				
Cambio desde la basal[a]	-0.64	-0.90	-0.81	-1.89
Diferencia de tratamiento (95% IC)	-	-0.26 (-1.16, 0.65)	-0.17 (-0.97, 0.63)	-1.26 (-2.05, -0.46)
P	-	0.5752	0.6792	0.0021
Ansiedad/depresión				
Cambio desde la basal[a]	-2.93	-3.57	-3.62	-3.78
Diferencia de tratamiento (95% IC)	-	-0.64 (-1.39, 0.10)	-0.70 (-1.35, 0.04)	-0.86 (-1.51, 0.20)
P	-	0.0890	0.0373	0.0104

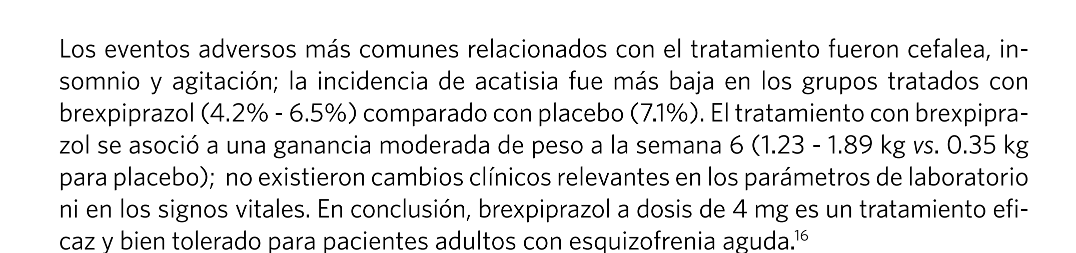
Adaptado de Kane JM, *et ál*. Schizophr Res. 2015 May;164(1-3):127-35.

CGI-S= escala clínica global de impresión-severidad de la enfermedad, CGI-I= escala de impresiones-mejoramiento clínicas globales, SD= desviación estándar, EE= error estándar, LS= mínimos cuadrados; PANSS, escala de síndrome positivo y negativo; PSP, desempeño personal y social; NNT, Número necesario para tratar.
El texto en negrita indica resultados estadísticamente significativos en comparación con el placebo a un nivel de significación de 0.05. Debido a que sólo la comparación de brexpiprazol 4 mg/día *vs.* placebo alcanzó el limite en el análisis primario, no fue posible realizar más pruebas estadísticas formales del criterio de valoración. Sin embargo, los resultados respaldaron la eficacia del brexpiprazol.
[a]Cambio promedio de los LS desde la basal a la semana. El valor de p (brexpiprazol vs placebo) derivado del análisis repetido de modelos mixtos.
[b]Los valores promedio de p (brexpiprazol *vs.* placebo) derivados de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) difieren en la prueba.
[c]Definido como un cambio desde la línea base en PANSS puntuación final ≥30 (criterio de valoración secundario) o ≥20%, ≥40% o ≥50% (criterios de valoración exploratorios), o CGI-I puntuación de 1 (mucho muy mejorado) o 2 (muy mejorado) a la semana 6. El valor de p (brexpiprazol *vs.* placebo) derivado de la prueba de CMH.
[d]Valor de p (brexpiprazol *vs.* placebo) derivado de la prueba CMH.
[e]El número necesario para dañar (NNH) no pudo ser calculado porque la tasa de discontinuación en el grupo placebo fue más alta que en los grupos de brexpiprazol.

Esta figura muestra el cambio promedio en mínimos cuadrados en la en PANSS y CGI-S en 6 semanas en los pacientes estudiados con esquizofrenia exacerbada, con dosis de 1 mg, 2 mg o 4 mg/día de brexpiprazol.



Adaptado de Kane JM, *et ál*. Schizophr Res. 2015 May;164(1-3):127-35.



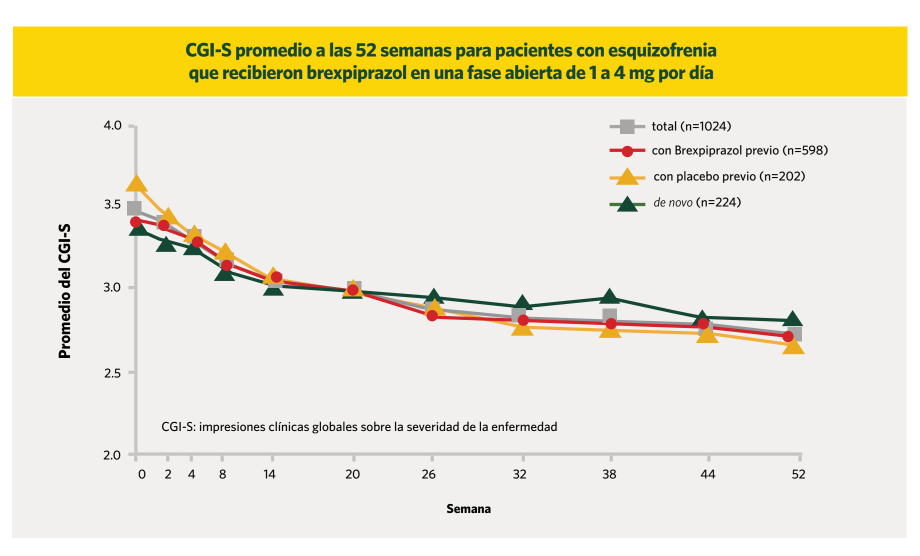
Los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento fueron cefalea, insomnio y agitación; la incidencia de acatisia fue más baja en los grupos tratados con brexpiprazol (4.2% - 6.5%) comparado con placebo (7.1%). El tratamiento con brexpiprazol se asoció a una ganancia moderada de peso a la semana 6 (1.23 - 1.89 kg *vs.* 0.35 kg para placebo); no existieron cambios clínicos relevantes en los parámetros de laboratorio ni en los signos vitales. En conclusión, brexpiprazol a dosis de 4 mg es un tratamiento eficaz y bien tolerado para pacientes adultos con esquizofrenia aguda.[16]

Aunado a los resultados de los estudios pivotales, existen publicaciones sobre la experiencia clínica temprana del mundo real con el uso de brexpiprazol, que han concluido que en su experiencia pueden sugerir que brexpiprazol es bien tolerado, con un perfil de seguridad favorable, que no exhibe tasas significativas de eventos adversos que pueden verse con los antipsicóticos que existían previamente (acatisia, sedación, aumento de peso, aumento del segmento QT) por lo que puede proveer una opción terapéutica muy útil en los pacientes con esquizofrenia.[17]

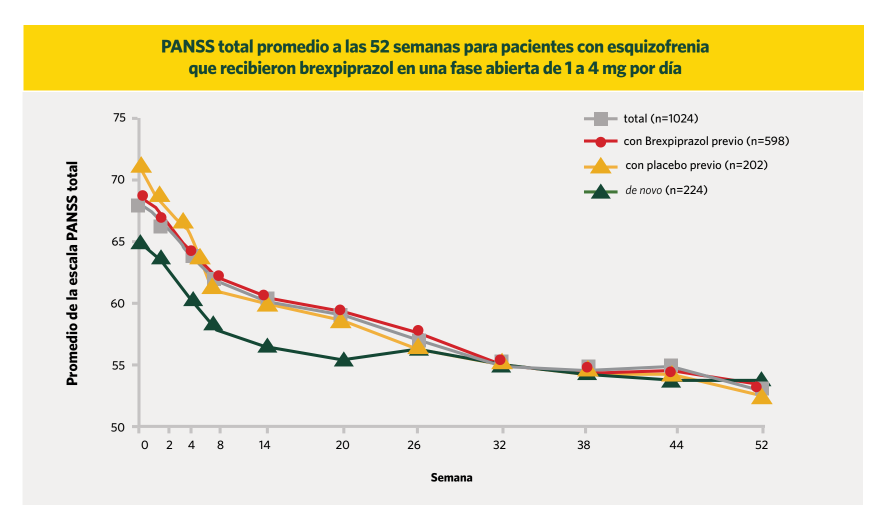
ESTUDIOS CLÍNICOS A LARGO PLAZO

Los pacientes pasaron a este estudio abierto de 52 semanas (modificado a 26 semanas hacia el final) a partir de 3 estudios clínicos fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. Los pacientes *de novo*, que no forman parte de los estudios previos, también fueron incluidos. El criterio de valoración primario fue la frecuencia y la gravedad de los eventos adversos relacionados con el tratamiento. La eficacia se evaluó como criterio de valoración secundario utilizando la escala PANSS y PSP (Desempeño Personal y Social por sus siglas en inglés).[14]

Un total de 1072 pacientes fueron incluidos (952 por 52 semanas y 120 por 26 semanas) 47.4% de ellos completaron el estudio. Entre los pacientes que tomaron al menos una dosis de brexpiprazol 14.6% discontinuaron debido a eventos adversos relacionados al tratamiento, con mayor frecuencia esquizofrenia (8.8%) y trastorno psicótico (1.5%). Los eventos adversos emergentes del tratamiento con incidencia ≥5% fueron esquizofrenia (11.6%), insomnio (8.6%), aumento de peso (7.8%), cefalea (6.4%) y agitación (5.4%).[14]



Adaptado de Forbes A, *et ál.* Int J Neuropsychopharmacol. 2018;21(5):433–441.

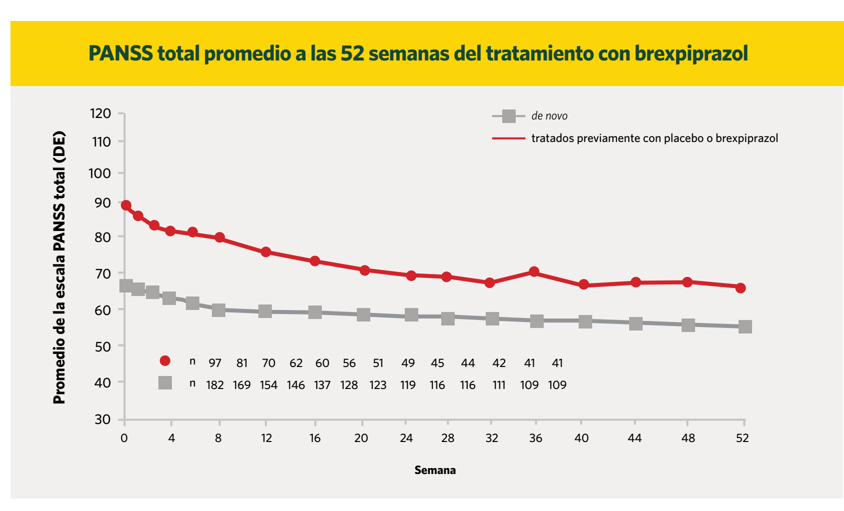


Adaptado de Forbes A, *et ál*. Int J Neuropsychopharmacol. 2018;21(5):433-441.

La mayoría de los eventos adversos emergentes del tratamiento fueron de intensidad leve o moderada. El aumento medio en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 26 fue de 1.3 kg y en la semana 52 fue de 2.1 kg. No hubo hallazgos clínicamente relevantes relacionados con prolactina, lípidos y glucosa, o la prolongación del intervalo QT. En promedio, los síntomas y el funcionamiento de los pacientes mostraron una mejora continua. Concluye que el tratamiento con brexpiprazol a dosis de 1 a 4 mg al día fue generalmente bien tolerado hasta por 52 semanas en pacientes con esquizofrenia.[14]

En el año 2018 se publicó un artículo sobre un estudio clínico con duración de 52 semanas, que fue realizado en pacientes con esquizofrenia en Japón, para evaluar la seguridad y tolerabilidad de brexpiprazol. Fue un estudio fase abierta, con dosis flexible (entre 1 y 4 mg/día), se incluyeron pacientes con esquizofrenia que continuaban su tratamiento después de un estudio a corto plazo, aleatorizado y controlado con placebo y pacientes *de novo* que cambiaron de antipsicótico.[18]

En total fueron 282 pacientes enrolados, (184 *de novo* y 98 después del estudio a corto plazo), 150 pacientes completaron el estudio, lo que equivale al 53.2%. Los eventos adversos re-



Adaptado de Ishigooka J, *et ál*. Psychiatry Clin Neurosci 2018;72(6):445-453.



lacionados al tratamiento fueron experimentados por 235 de los 281 pacientes (83.6%); entre los eventos adversos relacionados al tratamiento reportados por ≥10% de los pacientes fueron: nasofaringitis (23.1%), empeoramiento de la esquizofrenia (22.4%). Durante el estudio la mayoría de los eventos adversos fueron leves y moderados. No se reportaron muertes ni cambios en los estudios de laboratorio ni en signos vitales o registro electrocardiográfico.[18]

El promedio de síntomas positivos y negativos de la escala PANSS y la CGI-S se mantuvieron estables hasta la semana 52. En conclusión, brexpiprazol fue generalmente seguro y bien tolerado, y mantuvo su efecto terapéutico a lo largo del tiempo en este grupo de pacientes japoneses con esquizofrenia.[18]

En los casos de esquizofrenia debe considerarse el uso de brexpiprazol en pacientes especialmente sensibles a los efectos adversos como manifestaciones extrapiramidales que hayan tenido previamente problemas como somnolencia o prolactinemia con el uso de otros antipsicóticos. La dosis objetivo en esquizofrenia es de 2 a 4 mg al día. Se recomienda que el protocolo de titulación comience en 1 mg durante 4 días, luego incrementar a 2 mg durante 5 a 7 días para lograr aumentar a la dosis de 4 mg diarios en el octavo día, basándose en la respuesta clínica y en la tolerabilidad.[19]

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

DEFINICIÓN

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es una condición común que provoca un funcionamiento personal deficiente, así como en una carga social y económica sustancial.[20]
A pesar del amplio uso de medicamentos antidepresivos, aproximadamente dos tercios de los pacientes con TDM no logran alcanzar la remisión con el Tratamiento Antidepresivo (TAD) inicial.[20]
Los pacientes con una inadecuada respuesta al TAD están en riesgo de presentar una reducción prolongada de su bienestar, una baja calidad de vida y una capacidad funcional reducida. El tratamiento optativo en estos pacientes incluye: 1) cambio a otro TAD; 2) añadir un segundo agente al TAD de base. El segundo agente puede ser un medicamento con eficacia antidepresiva establecida. Este último grupo de agentes adyuvantes incluye litio, hormona tiroidea, antipsicóticos atípicos, estimulantes, benzodiacepinas, hipnóticos y suplementos dietéticos.[20]
Entre los antipsicóticos atípicos está brexpiprazol aprobado por las autoridades regulatorias en algunas regiones como tratamiento coadyuvante en el TDM.[20]

EPIDEMIOLOGÍA

En el panorama epidemiológico, el Banco Mundial calcula que los padecimientos neurológicos y psiquiátricos contribuyen con 12% del costo total de las enfermedades médicas y para la OMS representa el 20%; estos trastornos medidos por años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), representan 11.5% de la carga total de enfermedades. Entre ellas destacan la depresión, que por sí sola representa 36.5% del total.[21]
En un análisis realizado por la OMS en 1996, sobre el diagnóstico situacional en salud mental, se detectó que cinco de las causas líderes generadoras de discapacidad en el mundo se refieren a trastornos mentales y la primera de ella es la Depresión Mayor. Ade-

más, el impacto de la depresión sobre los AVAD representó el 17% del total de la población afectada por problemas mentales.[12,21]
En la actualidad el TDM sigue dentro de los desórdenes médicos más comunes en la población general que se asocia con altas tasas de morbimortalidad. [22]
A nivel mundial se estima una prevalencia del TDM o depresión persistente, con duración de por vida en un 12% de los casos.[22]
En México, a través de diversos estudios epidemiológicos, se ha detectado una prevalencia de trastornos mentales entre el 15 y el 18% de la población en general; en la Encuesta Nacional de Adicciones realizada en 1994 se observó que la depresión es el trastorno más frecuente tanto en hombres como en mujeres.[21]

CALIDAD DE VIDA

A pesar de la disponibilidad de numerosas opciones de tratamiento antidepresivo, una proporción considerable de pacientes no responden a los tratamientos de primera línea incluyendo los más comúnmente prescritos como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y los inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina. Aun cuando los pacientes alcanzan la remisión, cerca del 50% de los pacientes con TDM experimenta recurrencias dentro de los 24 meses posteriores al logro de la remisión clínica.[22,23]
En el estudio STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression, por sus siglas en inglés) las tasas de respuesta a la monoterapia antidepresiva inicial fueron únicamente alrededor del 50%. Los cursos de tratamiento posteriores dieron como resultado tasas de respuesta aún más bajas, con más del 80% de los pacientes que no lograron una respuesta durante su tercer y cuarto intento de tratamiento. La respuesta incompleta al tratamiento para el TDM se asocia con una pérdida prolongada de la calidad de vida, el estado funcional y el bienestar. Además, los costos generales de atención médica en pacientes con depresión tienden a incrementar con el aumento de líneas de tratamiento.[23]
Para los pacientes con respuesta inadecuada al TAD, las opciones de tratamiento incluyen cambiar a otro TAD, agregar un segundo antidepresivo en combinación, o agregar otro medicamento como tratamiento coadyuvante (por ejemplo, litio, hormona tiroidea, un antipsicótico atípico o un estimulante). De estas estrategias, el uso de un antipsicótico atípico es el más sistemática y rigurosamente estudiado.[23]

Brexpiprazol en TDM

Brexpiprazol es un antipsicótico atípico que ha probado su eficacia al ser usado como coadyuvante al TAD en el TDM con relativamente bajos niveles de acatisia, ganancia de peso, sedación (problemas asociados con otros antipsicóticos atípicos).[20]
La eficacia y seguridad de brexpiprazol como coadyuvante al TAD durante 6 semanas se ha demostrado en dos estudios de dosis fijas en TDM. En ambos ensayos clínicos fase III, brexpiprazol demostró beneficios significativos en la escala total MÅDRS (Escala de Clasificación de Depresión de Montgomery-Åsberg).[20,23]

ESTUDIO PYXIS

Los objetivos del primer ensayo pivotal PYXIS, fueron evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de brexpiprazol a dosis fija de 2 mg al día como un tratamiento coadyuvante en pacientes adultos con TDM (definido por los criterios DSM-IV-TR) y una respuesta inadecuada al TAD.[24]



En la metodología que se llevó a cabo se incluyeron pacientes con un historial de respuesta inadecuada desde 1 a 3 TAD previos. Todos los pacientes entraron en una fase prospectiva de etiqueta abierta, de 8 semanas con TAD determinado por el médico. Aquellos con respuesta inadecuada se asignaron al azar al TAD + brexpiprazol 2 mg al día o TAD + placebo durante 6 semanas. El estudio se realizó entre julio de 2011 y mayo de 2013. El objetivo principal de eficacia fue el cambio desde la medición inicial basal hasta la semana 6 en la puntuación total de la escala MÅDRS. El criterio de valoración secundario principal fue el cambio desde la medición inicial hasta la semana 6 en la puntuación promedio de la escala SDS (Escala de Discapacidad de Sheehan). La población para evaluar la eficacia incluyó a todos los pacientes que tuvieron 1 o más dosis del fármaco de estudio en la fase doble ciego y el puntaje de la MÅDRS tanto iniciales como posterior a la aleatorización ≥1. La población de eficacia por protocolo final incluyó pacientes de la población de eficacia que cumplieron con los criterios de aleatorización modificados de respuesta inadecuada a lo largo del tratamiento prospectivo.

Tabla. Características clínicas basales y tratamientos antidepresivos asignados (población de seguridad)

Variable	TAD + Placebo (n=191)	TAD + Brexpiprazol (n=188)
Características clínicas[a] Media (SD) de la duración del episodio actual	13.7 (17.1)	13.5 (14.2)
Episodios recurrentes, n (%)	171 (89.5)	167 (88.8)
Número de episodios a lo largo de la vida, promedio (DE)	3.8 (2.9)	3.8 (3.2)
Puntuación total del MÅDRS, promedio (DE)	27.1 (5.6)	26.6 (5.8)
Puntuación de SDS, promedio (DE)	6.3 (2.1)	6.0 (2.0)
Puntuación total del HDRS-17 promedio (DE)	21.6 (4.2)	21.2 (4.0)
Puntuación total del CGI-S, promedio (DE)	4.2 (0.6)	4.1 (0.6)
Puntuación total del IDS-SR, promedio (DE)	37.1 (11.9)	36.6 (10.5)
Puntuación total del CGI-I, promedio (DE)	3.5 (0.6)	3.5 (0.6)
Puntuación total del HARS, promedio (DE)	17.7 (5.9)	17.5 (5.7)
Tratamiento antidepresivo asignado[b] Escitalopram n(%)	39 (20.4)	41 (21.8)
Fluoxetina n(%)	29 (15.2)	23 (12.2)
Paroxetina de CR*n(%)	21 (11.0)	26 (13.8)
Sertralina n(%)	26 (13.6)	28 (14.9)
Duloxetina n(%)	41 (21.5)	40 (21.3)
Venlafaxina XR*n(%)	35 (18.3)	30 (16.0)

[a]Mediciones basales, por ejemplo, al final de la fase prospectiva de 8 semanas. [b]No más de 2 por cada 6 pacientes, a cada centro se le fue asignado el mismo TAD sin aprobación del médico monitor, las dosis de los TAD fueron escitalopran (10-20 mg/día), fluoxetina (20-40mg/día), paroxetina de liberación controlada (37.5-50 mg/día), sertralina (100-200 mg/día), duloxetina (40-60 mg/día), y venlafaxina de liberación extendida (75-225 mg/día). Abreviaciones: TAD= tratamiento antidepresivo; CGI-I= Clinical Global Impression-Improvement scale, escala de mejoría-impresión clínica global; CGI-S= escala de Impresión Clínica Global-Gravedad de la Enfermedad, Clinical Global Impressions-Severity of Illness; HARS= escala de valoración de Hamilton para la ansiedad; HDRS-17= escala de valoración de 17 ítems para medir depresión; IDS-SR= inventario de sintomatología depresiva (autoreporte), MÅDRS= escala de valoración para depresión de Montgomery-Åsberg; SD= desviación estándar, SDS= escala de discapacidad de Sheehan, *CR=liberación controlada; XR= liberación extendida.

Adaptado de Thase ME, *et ál.* J Clin Psychiatry 2015;76(9):1224-31

En la población de seguridad se incluyeron a todos los pacientes que recibieron al menos 1 dosis de brexpiprazol o placebo durante la fase de tratamiento aleatorizado. En la tabla que se muestra a continuación se observan las características basales y tratamientos antidepresivos asignados.[24]

En el estudio PYXIS, brexpiprazol (n=175) redujo la puntuación total media del MÅDRS *vs.* placebo (n=178) a la semana 6 en la población de eficacia por protocolo final (−8.36 *vs.* −5.15, p=0002). Brexpiprazol mejoró la puntuación media de la SDS *vs.* placebo (−1.35 *vs.* −0.89, p=0.0349). Los eventos adversos relacionados con el tratamiento más comunes fueron el aumento de peso (brexpiprazol 8.0%; placebo 3.1%) y acatisia (7.4% frente a 1.0%).[24]

En la tabla siguiente se muestra la eficacia del criterio de valoración secundario medido por el cambio promedio desde la basal en las diferentes escalas de puntuación psiquiátrica a la 6ª semana del ensayo en la población de eficacia por protocolo final.[24]

Tabla. Eficacia del criterio de valoración secundario: cambio promedio desde la basal en las escalas de puntuación psiquiátrica a la 6ª semana (en la población de eficacia por protocolo final)

	Cambios desde la basal, Promedio de LS (EE)			
Escala	**TAD + Placebo (n= 178)**	**TAD + Brexpiprazol (n= 175)**	**Cambio desde la medición basal**	
			Promedio de los LS (95 % IC)	Valor de P
SDS, promedio	-0.89 (0.17)	-1.35 (0.17)	-0.46 (-0.88 to -0.03)	.0349
SDS trabajo/escuela	-0.96 (0.23)	-1.11 (0.23)	-0.15 (-0.70 to 0.41)	.6080
SDS vida social	-1.02 (0.19)	-1.57 (0.19)	-0.55 (1.01 to -0.08)	.0224
SDS vida en familia	-0.70 (0.19)	-1.31 (0.20)	-0.62 (-1.09 to -0.14)	.0113
Total en HDRS-17	-3.59 (0.49)	-5.89 (0.51)	-2.29 (-3.47 to -1.12)	.0002
CGI-S	-0.57 (0.07)	-0.91 (0.07)	-0.34 (-0.53 to -0.15)	.0006
Total en IDS-SR	-6.05 (0.75)	-7.59 (0.77)	-1.54 (-3.52 to 0.44)	.1270
CGI-I	...	...	-0.42[b] (-0.65 to 0.19)	.0003
Total en HARS	-2.70 (0.43)	-3.79 (0.45)	-1.09 (-2.13 to -0.06)	.0376
MÅDRS con respuesta[C]	15.7[d]	23.4[d]	1.54 (1.01 to 2.35)[e]	.0429
CGI-I con respuesta[f]	26.4[d]	43.4[d]	1.69 (1.27 to 2.27)[e]	.0002
MÅDRS con remisión[g]	9.0[d]	14.9[d]	1.67 (0.97 to 2.90)[e]	.0671

[a]SDS, CGI-I, IDS-SR: Análisis de medidas repetidas de modelos mixtos; HDRS-17, HARS: análisis de covarianza; CGI-I: Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) prueba del promedio de diferencia en la fila; respuesta y tasa de remisión: prueba general de asociación CMH. [b]El valor representa la diferencia entre el placebo y brexpiprazol valores de CGI-I. [c]Definido por los pacientes que tuvieron una reducción de ≥50% desde la basal en la puntuación total de MÅDRS. [d]Porcentaje de pacientes con respuesta o remisión. [e]Tasas de respuesta o remisión (95% CI). [f]Definido como bastante mejorado o muy mejorado. [g]Definido como pacientes con una puntuación total de MÅDRS ≤10 y ≥50% de reducción en la puntuación total de la MÅDRS desde la medición basal. Abreviaciones: TAD = tratamiento antidepresivo, CGI-I = escala de impresiones-mejoramiento clínicas globales, CGI-S = escala clínica global de impresión-severidad de la enfermedad, HARS= escala de valoración de Hamilton para la ansiedad, HDRS-17 = escala de valoración de 17 ítems para medir depresión, IDS-SR = inventario de sintomatología depresiva (autoreporte), MÅDRS= escala de valoración para depresión de Montgomery-Åsberg, SDS= escala de discapacidad de Sheehan, EE= error estándar, LS= mínimos cuadrados.

Adaptado de Thase ME, *et ál.* J Clin Psychiatry 2015;76(9):1224-31



En el estudio PYXIS se concluyó que la terapia con brexpiprazol como coadyuvante demostró eficacia y fue bien tolerada en pacientes con TDM y respuesta inadecuada al TAD. [24]

ESTUDIO POLARIS

El segundo estudio pivotal fase 3 llamado POLARIS, tuvo el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de brexpiprazol en dosis de 1 mg y 3 mg al día en pacientes con TDM (según lo definido por los criterios del DSM-IV-TR) y respuesta inadecuada a la TAD.[25]

Los pacientes aún deprimidos a pesar de haber recibido de 1 a 3 TAD previos, pasaron a una fase prospectiva determinada por criterio médico que duró 8 semanas; posteriormente pasaron a una fase de aleatorización de etiqueta abierta; esta fase se llevó a cabo a doble ciego (1:1:1) con brexpiprazol 3 mg al día, brexpiprazol 1 mg al día o placebo por 6 semanas.[25]

El criterio de valoración primario de eficacia fue el cambio en el puntaje total de la escala MÅDRS desde el inicio hasta la semana 6. El criterio de valoración secundario de eficacia se determinó por cambio en el puntaje promedio de la escala SDS. El procedimiento de Hochberg fue corregido por multiplicidad. La población de eficacia comprendía a todos los pacientes que tuvieron 1 o más dosis del fármaco en estudio con valores iniciales y posteriores a la aleatorización de la MÅDRS ≥1; la población para la evaluación de eficacia por protocolo final consistió en pacientes de la población de eficacia que cumplían con los criterios modificados para una respuesta inadecuada durante las 8 semanas de TAD prospectivo. El estudio se realizó entre junio de 2011 y septiembre de 2013.[25]

Dentro de los resultados obtenidos de este ensayo clínico se encontró que en la población donde se evaluó la eficacia por protocolo final, brexpiprazol 3 mg (n=213) mostró una mejoría más grande en la puntuación total de la MÅDRS *vs*. placebo (n =203; −8.29 *vs*. −6.33; p=0.0079), mientras que brexpiprazol 1 mg no lo hizo (n=211; −7.64 *vs*. −6.33; p=0.0737). Los grupos de brexpiprazol mostraron una mejoría comparable en la puntuación media de la escala SDS *vs*. placebo (con una diferencia de mínimos cuadrados de [1 mg] −0,49, p=0.0158; [3 mg] −0,48, p=0.0191). Los eventos adversos más frecuentes fueron acatisia (4,4%, 13,5%, 2,3%), cefalea (9,3%, 6,1%, 7,7%) y aumento de peso (6,6%, 5,7%, 0,9%) en los grupos tratados con brexpiprazol a 1 mg, 3 mg, y grupos placebo, respectivamente. Los cambios en la media de las puntuaciones totales desde la basal en la Escala de Movimiento Involuntario Anormal; (Diferencia de medias de = 0.08, p = 0.0141) y en la Escala de acatisia de Barnes (Diferencia de medias =0.17, p=0.0001) fueron significativamente mayores con brexpiprazol 3 mg *vs*. placebo.[25]

La gráfica ilustra la eficacia de brexpiprazol en el cambio promedio desde la medición basal a la semana 6 en la puntuación total de la MÅDRS, la dosis de 3 mg fue la que mostró una mejoría mayor (criterio de valoración primario) en la población de eficacia por protocolo final.[25]

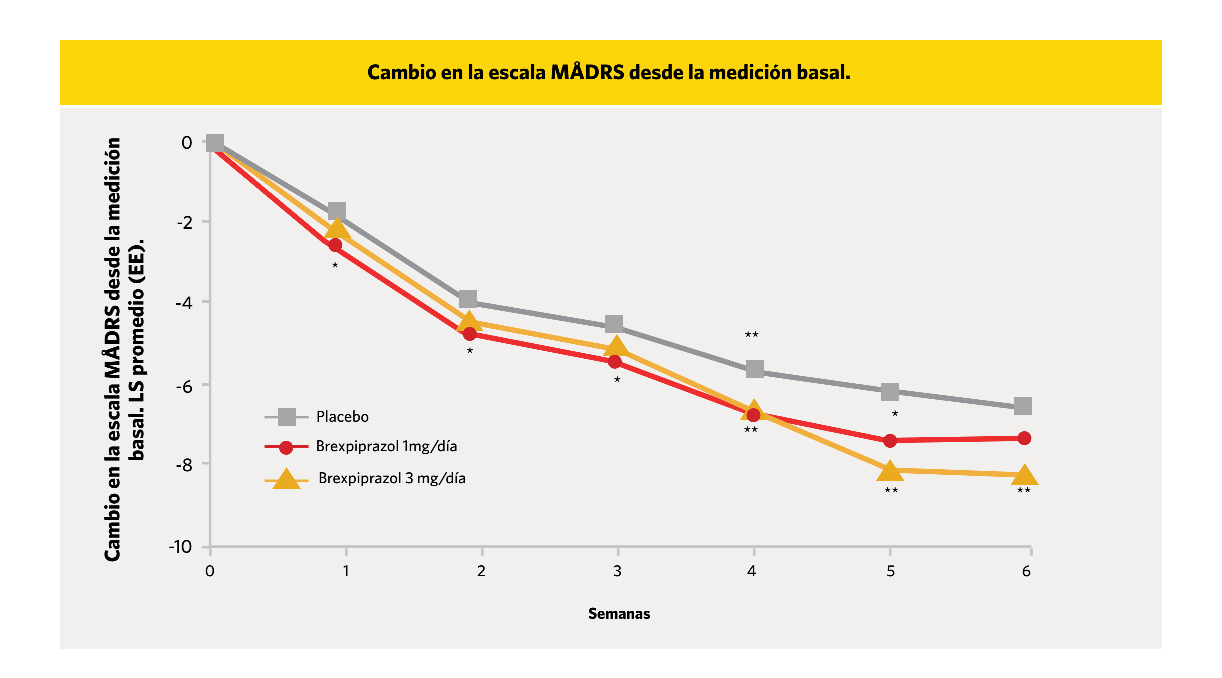


Figura. Cambio desde la medición basal en la puntuación MÅDRS (en la población de eficacia por protocolo final).[a,b]

[a]Las puntuaciones basales de la MÅDRS fueron 26.5 para TAD + placebo (n= 203), 26.9 para TAD + Brexpiprazol 1 mg (n= 211) y 26.5 para TAD + Brexpiprazol 3 mg (n= 213).
[b]Los valores de P se basan en un modelo mixto de análisis de medidas repetidas.
*$p<0.05$.
**$p<0.01$.
Abreviaturas: TAD= tratamiento antidepresivo, LS= mínimos cuadrados, MÅDRS = Escala de calificación de la depresión de Montgomery-Åsberg, EE= error estándar.

Adaptado de Thase ME, *et ál.* J Clin Psychiatry. 2015;76(9):1232-40.

En la tabla que se muestra a continuación se observa la eficacia del criterio de valoración secundario por medio de la medición del cambio promedio desde la basal a la 6ª semana (en la población de eficacia por protocolo final).[25]

Tabla. Eficacia del criterio de valoración secundario: Cambio promedio desde la basal a la 6ª semana (protocolo final por eficacia en la población)

	TAD + placebo (n= 203)	TAD + Brexpiprazol 1 mg (n= 211)			TAD + Brexpiprazol 3 mg (n= 213)		
Escala	**Cambio desde la basal promedio de los LS (EE)**	**Cambio desde la basal, promedio de los LS (EE)**	**Diferencia de placebo en cambio desde la basal**		**Cambio desde la basal, promedio de los LS (EE)**	**Diferencia de placebo en cambio desde la basal**	
			Promedio de los LS (95 % IC)	Valor de P		Promedio de los LS (95 % IC)	Valor de P
SDS, promedio	-0.78 (0.15)	-1.27 (0.15)	-0.49 (-0.89 to -0.09)	.0158	-1.26 (0.15)	-0.48 (-0.88 to -0.08)	.191
SDS, trabajo/escuela	-0.65 (0.20)	-1.11 (0.20)	-0.46 (-0.99 to 0.06)	.0816	-0.93 (0.21)	-0.29 (-0.82 to 0.25)	.2952
SDS vida social	-0.88 (0.17)	-1.34 (0.16)	-0.47 (0.90 to -0.03)	.0352	-1.37 (0.16)	-0.49 (0.93 to -0.05)	.0282
SDS vida en familia	-0.81 (0.16)	-1.32 (0.16)	-0.51 (-0.94 to -0.09)	.0186	-1.39 (0.16)	-0.59 (-1.02 to -0.16)	.0077
CGI-S	-0.72 (0.06)	-0.87 (0.06)	-0.15 (-0.32 to -0.02)	.0890	-0.92 (0.06)	-0.20 (-0.38 to -0.03)	.0213
IDS-SR	-5.07 (0.69)	-6.97 (0.67)	-1.90 (-3.75 to -0.04)	.0448	-7.20 (0.68)	-2.13 (-3.98 to -0.27)	.0251
HDRS-17	-4.57 (0.39)	-5.36 (0.37)	-0.78 (-1.78 to 0.21)	.1226	-6.26 (0.38)	-1.69 (-2.69 to 0.68)	.0010
HARS	-3.07 (0.33)	-3.35 (0.32)	-0.28 (-1.14 to 0.57)	.5192	-3.96 (0.33)	-0.88 (-1.75 to 0.02)	.0443
CGI-I	...	...	-0.21[a] (-0.39 to -0.03)	.0237	...	-0.25 (-0.45 to -0.04)	.0171
MÅDRS con respuesta[b]	14.3[c]	23.2[c]	1.69[d] (1.14 to 2.50)	.0094	23.0[c]	1.65[d] (1.09 to 2.50)	.0162
CGI-I con respuesta[e]	34.0[c]	41.2[c]	1.21[d] (0.94 to 1.55)	.1396	48.4[c]	1.46[d] (1.15 to 1.86)	.0016
MÅDRS con remisión[f]	10.8[c]	14.7[c]	1.45[d] (0.87 to 2.41)	.1499	14.1[c]	1.31[d] (0.78 to 2.18)	.3012

[a]Los valores representan la diferencia entre Brexpiprazol y los valores de CGI-I en la monoterapia de TAD.
[b]Definido como pacientes que tienen una reducción de >50% desde el inicio en la puntuación total de MÅDRS.
[c]Porcentaje de pacientes con respuesta o remisión.
[d]tasa de respuesta o de remisión.
[e]Definido como bastante mejorado o muy mejorado.
[f]Definido como pacientes con una puntuación total de MÅDRS ≤10 y ≥50% de reducción en la puntuación total de la MÅDRS desde la medición basal.
Abreviaciones: TAD= tratamiento antidepresivo, CGI-I= escala de impresiones-mejoramiento clínicas globales, CGI-S= escala clínica global de impresión-severidad de la enfermedad, HARS= escala de valoración de Hamilton para la ansiedad, HDRS-17= escala de valoración de 17 ítems para medir depresión, IDS-SR= inventario de sintomatología depresiva (autoreporte), MÅDRS= escala de valoración para depresión de Montgomery-Åsberg, SDS= escala de discapacidad de Sheehan, LS= mínimos cuadrados.

El estudio concluyó que brexpiprazol 3 mg demostró eficacia en comparación con placebo en la población en la que se evaluó la eficacia por protocolo final. Además, ambas dosis de brexpiprazol fueron bien toleradas.[25]

Adaptado de Thase ME, *et ál.* J Clin Psychiatry. 2015;76(9):1232-40.

ANÁLISIS *POST HOC* DE ESTUDIOS PYXIS Y POLARIS

En el análisis retrospectivo *post hoc* de brexpiprazol realizado por James Craig Nelson en 2018 se analizaron los datos recabados de los estudios pivotales PYXIS y POLARIS los cuales fueron ensayos fase III de 6 semanas de duración de brexpiprazol en pacientes con TDM y respuesta inadecuada al TAD (n=1056), aleatorizados, doble ciego, con una fase de tratamiento controlado con placebo.[20]

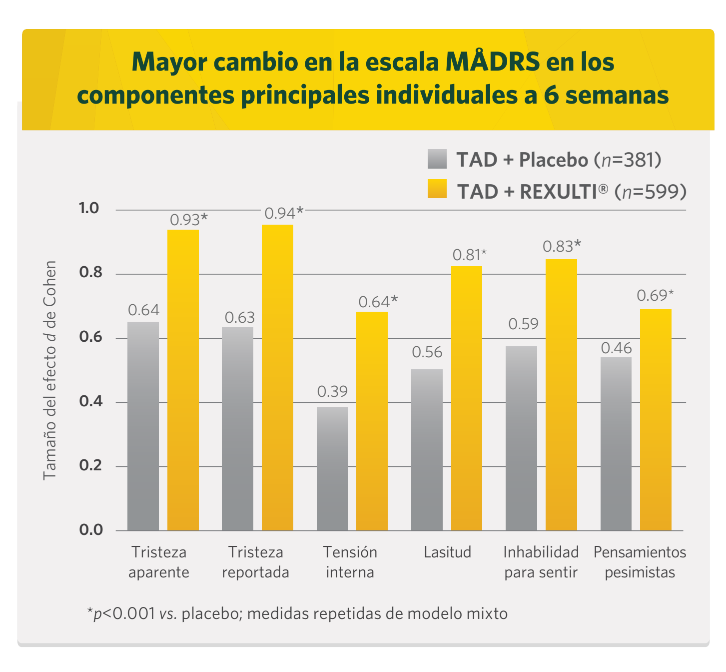
El objetivo del análisis retrospectivo fue examinar los efectos de brexpiprazol al usarse como un coadyuvante al TAD en los síntomas principales del TDM.[20]

Los síntomas principales se definieron por medio de 2 escalas, la MÅDRS y HAM-D (Escala de evaluación de la Depresión de Hamilton).[20]

La subescala de síntomas principales de MÅDRS, más comúnmente conocida como MÅDRS_6, tiene los siguientes componentes:[20]

1. Tristeza aparente
2. Tristeza reportada
3. Tensión interna
4. Lasitud
5. Inhabilidad para sentir
6. Pensamientos pesimistas

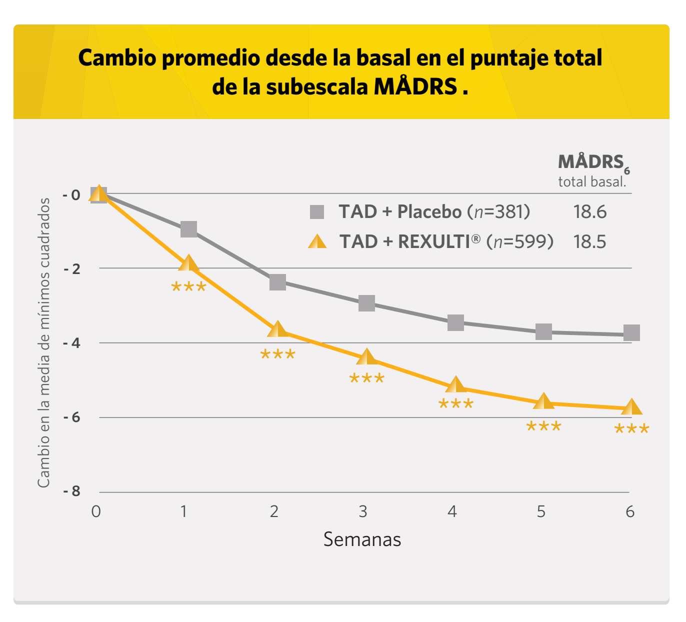
El estudio *post hoc* concluyó que brexpiprazol como tratamiento coadyuvante produce una mejoría estadística y clínicamente significativa en los síntomas principales del TDM como se observa en la figura siguiente.[20]



Adaptado de Nelson JC, *et ál*. J Affect Disord 2018;227:103-108.

La diferencia en el tamaño del efecto de acuerdo con la diferencia de medias estandarizada obtenidas por medio de la "*d* de Cohen" para los elementos individuales y principales de la $MÅDRS_6$ se obtuvo por medio del análisis *post hoc* de los datos de los 2 estudios pivotales (PYXIS y POLARIS). Se agruparon los pacientes que recibieron brexpiprazol 1 mg al día, 2 mg al día y 3 mg al día, de igual manera con los pacientes que recibieron placebo. En la gráfica sólo se muestran los síntomas que integran la $MÅDRS_6$ del TDM. La puntuación total de la MÅDRS al inicio del estudio fue para TAD + placebo= 26.9 y para TAD + brexpiprazol= 26.7.[20]

En la siguiente figura, se observa el cambio promedio en mínimos cuadrados desde el inicio en la puntuación $MÅDRS_6$. Resultado del análisis *post hoc* de los datos de los estudios (PYXIS y POLARIS). Se agruparon los pacientes que recibieron brexpiprazol 1 mg al día, 2 mg al día y 3 mg al día, así como los pacientes que recibieron placebo que también fueron agrupados.[20]



Adaptado de Nelson JC, *et ál.* J Affect Disord 2018;227:103-108.

El cambio con brexpiprazol fue estadísticamente significativo en todas sus concentraciones agrupadas *vs.* placebo. Además, los beneficios para brexpiprazol en comparación con placebo en cuanto a la mayor reducción del puntaje total de la $MÅDRS_6$ se observaron en la primera semana y se mantuvieron durante toda la fase de tratamiento aleatorizado.[20]

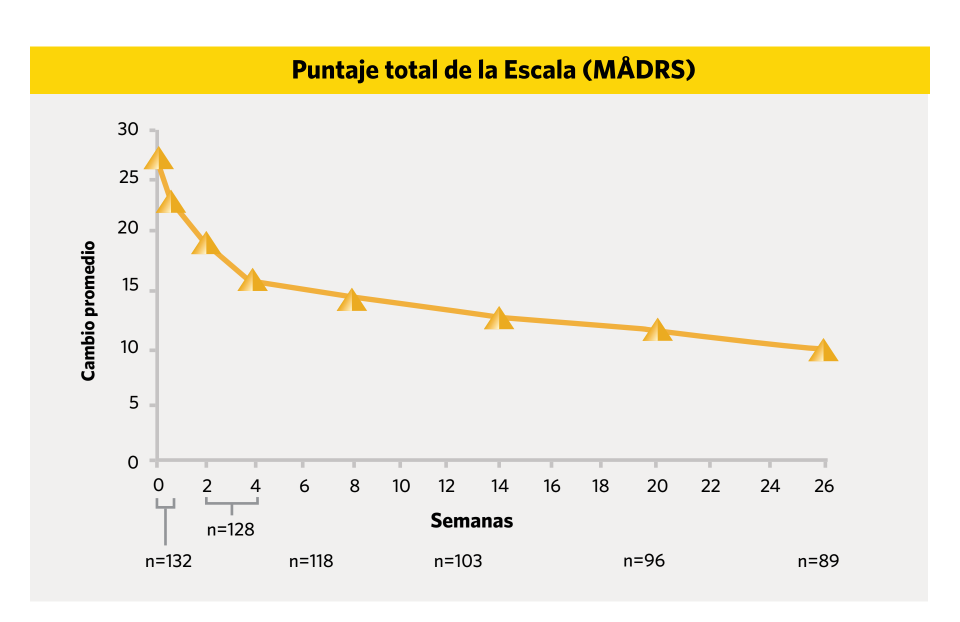
En la semana 2, el tratamiento coadyuvante con brexpiprazol mostró beneficios sobre el placebo en cada uno de los síntomas principales de manera individual (todos $p<0.01$) excepto por el ítem de pensamientos pesimistas ($p=0.08$).[20]

Los beneficios de brexpiprazol como coadyuvante en el tratamiento para el TDM fueron mayores en los síntomas principales que en los no principales lo que implica que brexpiprazol ejerce sus efectos en el TDM al tratar los síntomas centrales de la enfermedad.[20]

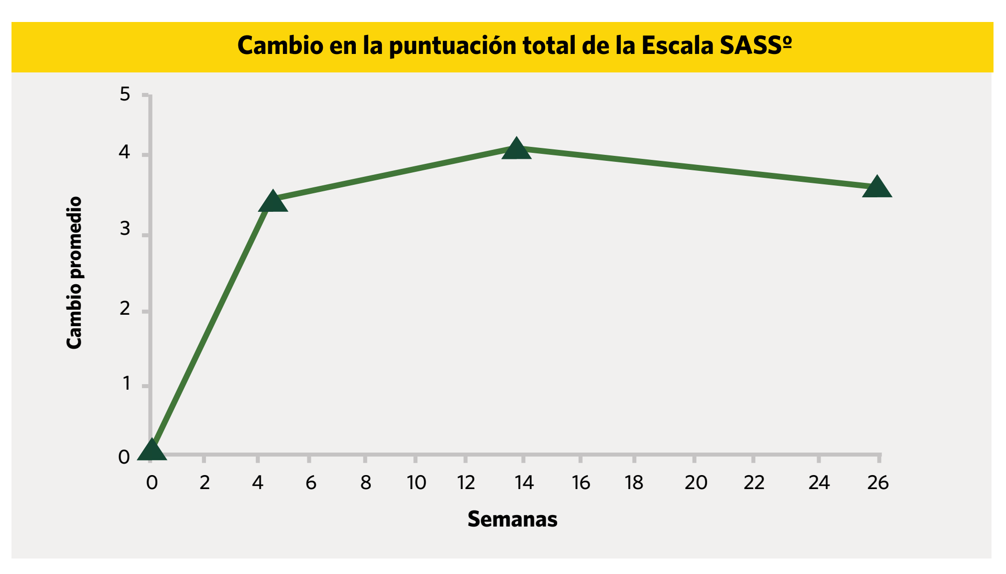
ESTUDIO CLÍNICO A LARGO PLAZO

El estudio Aquila realizado por Ulla Lepola en 2018, cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad a largo plazo de brexpiprazol con dosis flexible como tratamiento coadyuvante al TAD en pacientes adultos mayores con TDM y cuyos criterios de inclusión fueron, pacientes de edad avanzada (≥65 años) con TDM y respuesta inadecuada a ≥1 TAD durante el episodio actual; los pacientes que fueron seleccionados se reclutaron para un estudio de intervención abierta de 26 semanas en centros ambulatorios de los Estados Unidos y Europa. Todos los pacientes recibieron brexpiprazol de 1 a 3 mg al día como complemento de su TAD actual. Los resultados de seguridad incluyeron eventos adversos (EA), escalas de trastornos del movimiento y evaluaciones de seguridad estándar (signos vitales, parámetros de seguridad de laboratorio, examen físico, electrocardiogramas). Los resultados de eficacia exploratoria incluyeron la escala MÅDRS, la escala de Impresión Clínica Global-Gravedad de la Enfermedad (CGI-S) y la Escala de Autoevaluación de Adaptación Social (SASS).[26]

De los 132 pacientes tratados, 88 (66.7%) completaron el estudio y 44 (33.3%) se retiraron, incluidos 24 que se retiraron debido a EA (18.2%). En general, 102 pacientes (77.3%) experimentaron ≥1 EA emergente con tratamiento, en su mayoría fueron de intensidad leve o moderada. Los efectos adversos emergentes del tratamiento con mayor incidencia fueron fatiga (15.2%) e inquietud (12.9%). El EA emergente más común que llevó a la discontinuación fue la fatiga (3%). No se observaron resultados clínicamente relevantes con respecto a las escalas de trastornos del movimiento o las evaluaciones de seguridad estándar. Los cambios en la puntuación de eficacia media desde el inicio hasta la semana 26 fueron por escalas MÅDRS puntuación total: −14.5 (0.9); CGI-S, −1.8 (0.1); y SASS, 3.2 (0.5) como se muestra en las 2 gráficas siguientes:[26]



Adaptado de Lepola U, *et ál*. Int J Geriatr Psychiatry 2018;33(10):1403-1410.



Adaptado de Lepola U, *et ál*. Int J Geriatr Psychiatry 2018;33(10):1403-1410.

La puntuación total promedio (DE) de la MÅDRS al inicio del estudio fue de 26.9 (4.5). [26]

En la siguiente gráfica se observa el cambio promedio desde la medición basal en la puntuación total de la Escala (SASS) (modelo mixto para medidas repetidas; n = 131) la puntuación total promedio (DE) SASS al inicio del estudio fue de 29.0 (7.0). DE= desviación estándar. [26]

El estudio Aquila concluyó que el tratamiento a largo plazo (26 semanas) con brexpiprazol como tratamiento coadyuvante generalmente fue bien tolerado en pacientes adultos mayores con TDM y respuesta inadecuada al TAD anterior. Se observaron mejoras en los síntomas depresivos y en el funcionamiento social. [26]

Se observaron mejoras en los síntomas depresivos, el funcionamiento social y la calidad de vida, lo que sugiere que brexpiprazol es útil para tratar la depresión en la población de adultos mayores. [26]

Conclusión general

En conclusión, brexpiprazol es una nueva molécula con mecanismo de acción de 2ª generación que integra un perfil balanceado de unión a diferentes neurotransmisores, por lo que ofrece más beneficios clínicos. Basado en las conclusiones de los estudios preclínicos y clínicos, a corto y largo plazo, que han evaluado su eficacia y seguridad, se concluye que brexpiprazol es eficaz como monoterapia en pacientes con exacerbación de esquizofrenia y como terapia coadyuvante a tratamientos antidepresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor que mostraron una respuesta inadecuada 1 a 3 antidepresivos previamente.[2,4,27]

Referencias

1. Meltzer HY. Update on Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. Annual Review of Medicine 2013;64(1):393-406.

2. Diefenderfer LA, Iuppa C. Brexpiprazole: A review of a new treatment option for schizophrenia and major depressive disorder. *Ment Health Clin*. 2018 Mar 23;7(5):207-212.

3. Brexpiprazole (REXULTI®) National Drug Monograph March 2016.

4. Correll CU, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, Nyilas M, Carson WH, Sanchez R, Eriksson H. Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Acute Schizophrenia: A 6-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2015 Sep 1;172(9):870-80.

5. Han C, Wang SM, Kato M, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. Second-generation antipsychotics in the treatment of major depressive disorder: current evidence. *Expert Rev Neurother.* 2013 Jul;13(7):851-70.

6. Stahl SM. Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole. *CNS Spectr*. 2016 Feb;21(1):1-6.

7. Maeda K, Sugino H, Akazawa H, Amada N, Shimada J, Futamura T, Yamashita H, Ito N, McQuade RD, Mørk A, Pehrson AL, Hentzer M, Nielsen V, Bundgaard C, Arnt J, Stensbøl TB, Kikuchi T. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014 Sep;350(3):589-604.

8. Drouin C, Darracq L, Trovero F, Blanc G, Glowinski J, Cotecchia S, Tassin JP. Alpha1b-adrenergic receptors control locomotor and rewarding effects of psychostimulants and opiates. *J Neurosci.* 2002 Apr 1;22(7):2873-84.

9. Blier P. Rational site-directed pharmacotherapy for major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Jul;17(7):997-1008.

10. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry*. 2008 Jan;13(1):27-35.

11. Aigbogun MS, Liu S, Kamat SA, Sapin C, Duhig AM, Citrome L. Relapse prevention: a cost-effectiveness analysis of brexpiprazole treatment in adult patients with schizophrenia in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018 Aug 16;10:443-456.



12. PASM. Programa de Acción en Salud Mental. Capítulo III. Diagnóstico epidemiológico. Disponible en: http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/pasm_cap3.pdf consultdo en octubre 2018.

13. Carvajal C. Poor response to treatment: beyond medication. *Dialogues Clin Neurosci*. 2004 Mar;6(1):93-103.

14. Forbes A, Hobart M, Ouyang J, Shi L, Pfister S, Hakala M. A Long-Term, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Brexpiprazole as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018;21(5):433–441.

15. Correll CU, Skuban A, Hobart M, Ouyang J, Weiller E, Weiss C, Kane JM. Efficacy of brexpiprazole in patients with acute schizophrenia: Review of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Schizophr Res*. 2016 Jul;174(1-3):82-92.

16. Kane JM, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, Nyilas M, Carson WH, Sanchez R, Eriksson H. A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015 May;164(1-3):127-35.

17. Pai N. Brexpiprazole Joins Growing Group Of Approved Antipsychotics: What Does Our Early Experience Say? *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* 2018, Vol. 52(S1) 3–156.

18. Ishigooka J, Iwashita S, Tadori Y. Long-term safety and effectiveness of brexpiprazole in Japanese patients with schizophrenia: A 52-week, open-label study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;72(6):445-453.

19. Parikh NB, Robinson DM, Clayton AH. Clinical role of brexpiprazole in depression and schizophrenia. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Mar 10;13:299-306.

20. Nelson JC, Weiller E, Zhang P, Weiss C, Hobart M. Efficacy of adjunctive brexpiprazole on the core symptoms of major depressive disorder: A *post hoc* analysis of two pooled clinical studies. *J Affect Disord*. 2018;227:103-108.

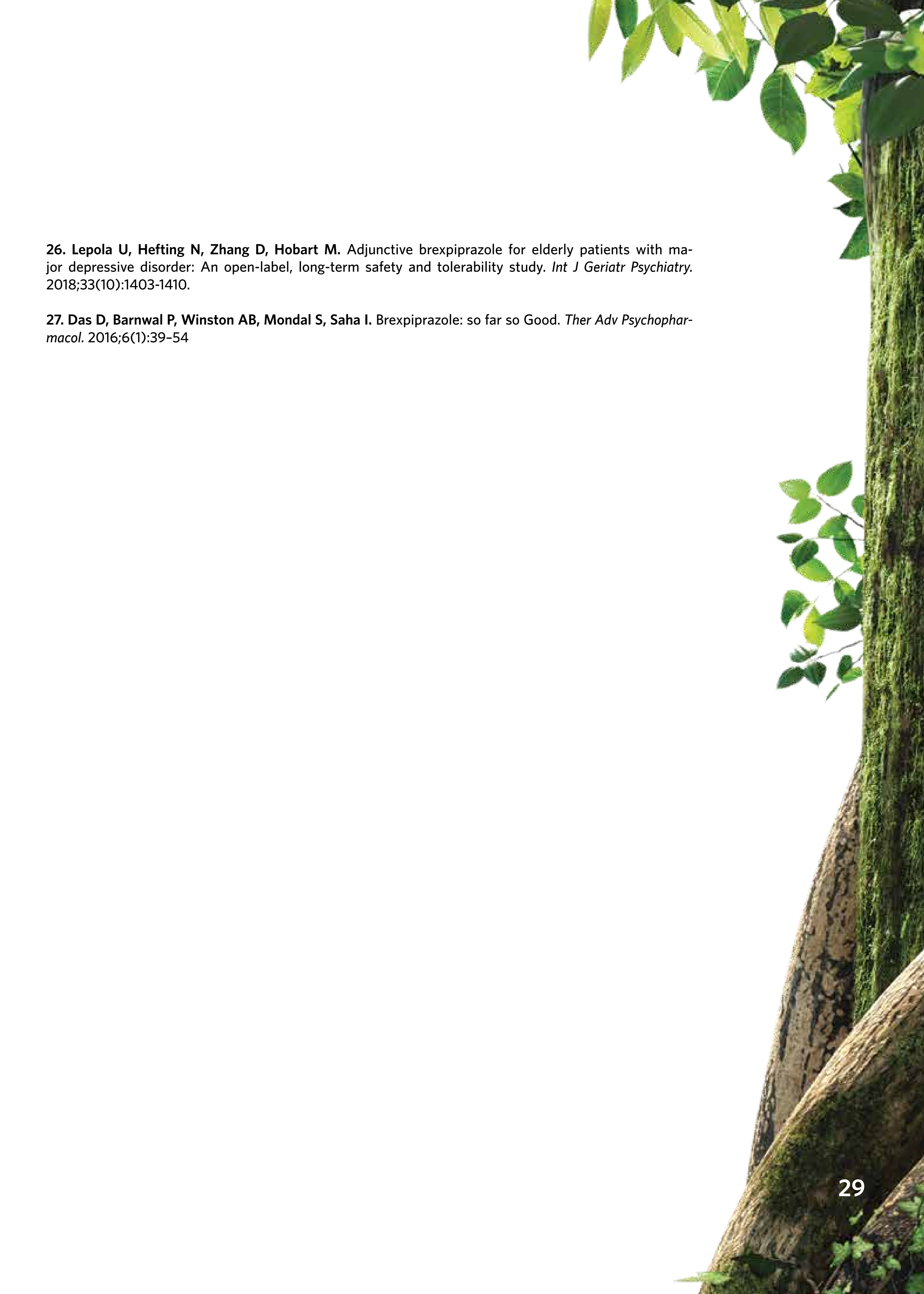
21. Murray CJL, Lopez AD, eds. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA, Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank, 1996 (Global Burden of Disease and Injury Series, Vol. 1).

22. Aftab A, Gao K. The preclinical discovery and development of brexpiprazole for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Drug Discov.* 2017;12(10):1067-1081.

23. Hobart M, Skuban A, Zhang P, Josiassen MK, Hefting N, Augustine C, Brewer C, Sanchez R, McQuade RD. Efficacy and safety of flexibly dosed brexpiprazole for the adjunctive treatment of major depressive disorder: a randomized, active-referenced, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(4):633-642.

24. Thase ME, Youakim JM, Skuban A, Hobart M, Augustine C, Zhang P, McQuade RD, Carson WH, Nyilas M, Sanchez R, Eriksson H. Efficacy and safety of adjunctive brexpiprazole 2 mg in major depressive disorder: a phase 3, randomized, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(9):1224-31.

25. Thase ME, Youakim JM, Skuban A, Hobart M, Zhang P, McQuade RD, Nyilas M, Carson WH, Sanchez R, Eriksson H. Adjunctive brexpiprazole 1 and 3 mg for patients with major depressive disorder following inadequate response to antidepressants: a phase 3, randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(9):1232-40.



26. Lepola U, Hefting N, Zhang D, Hobart M. Adjunctive brexpiprazole for elderly patients with major depressive disorder: An open-label, long-term safety and tolerability study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(10):1403-1410.

27. Das D, Barnwal P, Winston AB, Mondal S, Saha I. Brexpiprazole: so far so Good. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2016;6(1):39–54



MONOGRAFÍA REXULTI®

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
REXULTI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1. NOMBRE DEL PRODUCTO
REXULTI®
Brexpiprazol
0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg
Comprimidos Recubiertos
Vía de administración: Oral

2. COMPOSICIÓN
Cada Comprimido Recubierto de REXULTI® de 0,25 mg contiene: Brexpiprazol 0,25 mg
Los excipientes son lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hiprolosa, hiprolosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro negro u óxido ferroso férrico.
Cada Comprimido Recubierto de REXULTI® de 0,5 mg contiene: Brexpiprazol 0,5 mg
Los excipientes son lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hiprolosa, hiprolosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo.
Cada Comprimido Recubierto de REXULTI® de 1 mg contiene: Brexpiprazol 1 mg
Los excipientes son lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hiprolosa, hiprolosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.
Cada Comprimido Recubierto de REXULTI® de 2 mg contiene: Brexpiprazol 2 mg
Los excipientes son lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hiprolosa, hiprolosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro negro u óxido ferroso férrico.
Cada Comprimido Recubierto de REXULTI® de 3 mg contiene: Brexpiprazol 3 mg
Los excipientes son lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hiprolosa, hiprolosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro u óxido ferroso férrico.
Cada Comprimido Recubierto de REXULTI® de 4 mg contiene: Brexpiprazol 4 mg
Los excipientes son lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hiprolosa, hiprolosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio.
Contiene lactosa
Indicaciones terapéuticas
Brexpiprazol está indicado en pacientes adultos para: • Administrar como tratamiento adyuvante a los antidepresivos, para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) • Tratamiento de la esquizofrenia
Código de Clasificación Química, Anatómica y Terapéutica (ATC)
N05AX16

3. DOSIS, SEGÚN LA EDAD, FORMA DE USAR Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Para administración oral una vez al día con o sin alimentos
3.1 Dosificación y Método de Administración
Trastorno Depresivo Mayor: La dosis inicial recomendada de brexpiprazol como tratamiento adyuvante es de 0,5 mg o 1 mg una vez al día. El ajuste de la dosis de 1 mg/día y hasta la dosis objetivo de 2 mg/día debe ocurrir a intervalos de hasta 1 semana, en base a la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente. La dosis máxima recomendada es de 3 mg/día. Periódicamente reevaluar para determinar la necesidad de continuar y la dosis apropiada del tratamiento.
Esquizofrenia: La dosis inicial recomendada de brexpiprazol en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia, es de 1 mg una vez al día los días 1 a 4. El rango de dosis objetivo recomendada es de 2 mg a 4 mg una vez al día. Titular a 2 mg una vez al día en el Día 5 hasta el Día 7, a continuación, a 4 mg en el Día 8 en función de la respuesta y la tolerabilidad clínica del paciente. La dosis diaria máxima recomendada es de 4 mg.
3.2 Precauciones de la dosificación
Ajuste de la dosificación en la insuficiencia hepática: En los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación de Child-Pugh ≥7), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día para pacientes con TDM y 3 mg una vez al día para pacientes con esquizofrenia.
Ajuste de la dosificación en la insuficiencia renal: En los pacientes con insuficiencia renal moderada, severa o terminal (depuración de creatinina CLcr <60 mL/minuto), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día para pacientes con TDM y 3 mg una vez al día para pacientes con esquizofrenia.
Tabla 1 Modificaciones en la Dosis en Pacientes Metabolizadores Lentos del CYP2D6 y para su Administración Concomitante con Inhibidores/Inductores del CYP

Factores	Dosis ajustada
Metabolizadores Lentos del CYP2D6	
Metabolizadores lentos del CYP2D6 conocidos	Administrar la mitad de la dosis habitual
Metabolizadores lentos del CYP2D6 conocidos que toman inhibidores potentes/moderados del CYP3A4	Administrar un cuarto de la dosis habitual
Pacientes que Toman Inhibidores del CYP2D6 y/o Inhibidores del CYP3A4	
Inhibidores potentes del CYP2D6*	Administrar la mitad de la dosis habitual
Inhibidores potentes del CYP3A4	
Inhibidores potentes/moderados del CYP2D6 con inhibidores potentes/moderados del CYP3A4	Administrar un cuarto de la dosis habitual
Pacientes que Toman Inductores del CYP3A4	
Inductores potentes del CYP3A4**	Duplicar la dosis habitual durante 1 a 2 semanas

*REXULTI® puede ser administrado sin ajuste de dosis en pacientes con TDM cuando se administra con inhibidores potentes del CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina).
** Si se interrumpe el inductor del CYP3A4 coadministrado, reducir la dosis al nivel original durante 1 a 2 semanas.

4. CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

5. ADVERTENCIAS
5.1 Advertencias y Precauciones
5.1.1 Advertencias y Precauciones Específicas del Producto
Aumento de la Mortalidad en Pacientes de Edad Avanzada con Psicosis Relacionada a la Demencia

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con aquellos tratados con placebo. Los análisis de 17 estudios controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que toman medicamentos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con el medicamento de entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo de muerte en los pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un estudio controlado típico de 10 semanas, la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con el medicamento era aproximadamente 4,5%, en comparación con una tasa de alrededor del 2,6% en el grupo placebo. Brexpiprazol no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.
Reacciones Adversas Cerebrovasculares: En los estudios controlados con placebo con algunos medicamentos antipsicóticos en pacientes de edad avanzada con demencia, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), que incluyeron muertes, en comparación con los sujetos tratados con placebo.
Riesgo de Suicidio: La posibilidad de un intento de suicidio es inherente en las enfermedades psicóticas y el trastorno depresivo mayor (TDM). La terapia con medicamentos debe ir acompañada de una estrecha supervisión y el tratamiento clínico adecuado de los pacientes de alto riesgo.
Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) Un complejo de síntomas potencialmente mortales a veces referido como síndrome neuroléptico maligno (SNM) ha sido reportado en asociación con la administración de los medicamentos antipsicóticos incluido el brexpiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardiaco). Otros signos pueden ser la elevación de los niveles de creatina fosfocinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, deben interrumpirse todos los medicamentos antipsicóticos incluido el brexpiprazol. Si un paciente requiere tratamiento con medicamentos antipsicóticos después de la recuperación del SNM, la reintroducción potencial de la terapia de medicamentos debe ser considerada cuidadosamente.
Discinesia Tardía: En pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos puede desarrollarse un síndrome de movimientos involuntarios, potencialmente irreversibles y discinéticos.

Aunque la prevalencia del síndrome parece ser mayor entre los sujetos de edad avanzada, especialmente las mujeres ancianas, es imposible confiar en las estimaciones de prevalencia para predecir, al inicio del tratamiento antipsicótico, cuáles son los pacientes propensos a desarrollar el síndrome. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente en tratamiento con brexpiprazol, se debe considerar reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento.

Parámetros Metabólicos

Hiperglucemia y Diabetes Mellitus: La hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, ha sido reportada en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Los pacientes tratados con antipsicóticos deben ser observados para detectar signos y síntomas de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) deben ser monitoreados regularmente para detectar el empeoramiento del control de la glucosa.

Aumento de Peso y Dislipidemia: Los medicamentos antipsicóticos se han asociado con cambios en el metabolismo, incluido el aumento de peso y la dislipidemia. Se recomienda el control clínico de peso.

Aumento de peso

Esquizofrenia

El porcentaje de pacientes en los estudios de dosis fija a corto plazo que tuvieron un aumento de potencial y clínicamente relevante en el peso corporal (>7%) fue de 10,5% y 10,2% en los grupos de REXULTI® 2 y 4 mg/día, respectivamente, en comparación con 4,1% en el grupo placebo.

El incremento medio de peso corporal en los estudios a corto plazo en la última visita fue 1,2 kg para los grupos de REXULTI® 2 y 4 mg/día en comparación con 0,2 kg en el grupo de placebo.

En los estudios de esquizofrenia en diseño abiertos a largo plazo, el cambio medio en el peso corporal desde el valor basal hasta la última visita fue de 1,1 kg.

TDM: El porcentaje de pacientes en los estudios de dosis fija a corto plazo que tuvieron un aumento de potencial y clínicamente relevante en el peso corporal (>7%) fue de 4,8 % y 2,2 % en los grupos de REXULTI® 2 y 3 mg/día, respectivamente, en comparación con 2,0 % en el grupo placebo.

El incremento medio de peso corporal en los estudios de dosis fija a corto plazo en la última visita fue de 1,6 kg en ambos grupos de REXULTI® de 2 y 3 mg/día en comparación con 0,3 kg en el grupo placebo.

En los estudios de depresión de diseño abiertos a largo plazo, el cambio medio en el peso corporal desde el valor basal hasta la última visita, fue de 2,7 kg.

Lípidos

Esquizofrenia: En los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas en pacientes con esquizofrenia, los cambios en el colesterol total, LDL colesterol y HDL colesterol en ayuno, fueron similares en los pacientes tratados con REXULTI® y placebo.

TDM: En los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas en pacientes con TDM, los cambios en el colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL en ayunas fueron similares en los pacientes tratados con REXULTI® y placebo.

Hipotensión Ortostática y Síncope: Las reacciones adversas relacionadas con la hipotensión ortostática pueden incluir mareos, vértigo y taquicardia. Generalmente, estos riesgos son mayores en el inicio del tratamiento y durante el aumento de la dosis. Los pacientes con mayor riesgo de estas reacciones adversas o con riesgo elevado de desarrollar complicaciones a causa de hipotensión, incluyen a aquellos con deshidratación, hipovolemia, tratamiento con medicación antihipertensiva, antecedentes de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, isquemia o alteraciones de la conducción), antecedentes de enfermedad cerebrovascular, así como los pacientes que no han sido tratados con antipsicóticos. En tales pacientes, considerar el uso de una dosis inicial más baja y la titulación más lenta y monitorear los signos vitales ortostáticos.

Convulsiones: Al igual que con otros medicamentos antipsicóticos, brexpiprazol debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que potencialmente puedan reducir el umbral de convulsión. Las condiciones que disminuyen el umbral de convulsión pueden ser más frecuentes en pacientes de 65 años o más.

Regulación de la Temperatura Corporal:La interrupción de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central ha sido atribuida a los antipsicóticos. Se recomienda precaución cuando se prescribe brexpiprazol a pacientes que presentarán las condiciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio intenso, exposición a calor extremo, que reciben medicación concomitante con actividad anticolinérgica o pacientes sujetos a una deshidratación.

Disfagia: La alteración de la motilidad esofágica y la aspiración se han asociado con la administración de medicamentos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada, en particular aquellos con demencia de Alzheimer avanzada. Brexpiprazol y otros medicamentos antipsicóticos deben utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Trastornos del Control de Impulsos/Conductas Compulsivas

Muy raramente se han reportado informes post-comercialización de trastornos del control de impulsos, incluyendo juegos de azar, en pacientes tratados con brexpiprazol y otros antipsicóticos con actividad agonista parcial de los receptores de dopamina. Los pacientes con historia previa de trastornos del control de impulsos pueden estar en riesgo aumentado y deben ser monitoreados cuidadosamente. Debido a que los pacientes podrían no reconocer estas conductas como anormales, es importante que los médicos pregunten a los pacientes o sus cuidadores en forma específica acerca del desarrollo de nuevos o el aumento de trastornos del control de impulsos u otras conductas compulsivas mientras están siendo tratados con brexpiprazol. Debe hacerse énfa sis que los síntomas de control de impulsos pueden estar asociados a trastornos subyacentes. Las conductas compulsivas podrían resultar en daño al paciente y a otras personas, si no son reconocidos.

5.1.2 Efectos Sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

Al igual que con otros antipsicóticos que tienen el potencial de alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, los pacientes deben tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluidos los vehículos de motor hasta estar seguros de que la terapia con brexpiprazol no los afecta negativamente.

5.2 Poblaciones Especiales

Insuficiencia Hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación de Child-Pugh ≥7) generalmente tuvieron una mayor exposición a brexpiprazol que los pacientes con función hepática normal; por lo tanto, se reduce la dosis máxima. En sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática (Child-Pugh clases A, B y C), el AUC de brexpiprazol oral (dosis única de 2 mg), en comparación con los sujetos sanos, aumentó en 24% en pacientes con insuficiencia hepática leve, aumentó en 60% en la insuficiencia hepática moderada y no cambió en insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia Renal

Los pacientes con insuficiencia renal (CLcr <60 mL/minuto) tuvieron una mayor exposición a brexpiprazol que los pacientes con función renal normal; por lo tanto, se reduce la dosis máxima. En sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr <30 mL/min), el AUC de brexpiprazol oral (dosis única de 2 mg) en comparación con sujetos sanos emparejados, se incrementó en un 68% mientras que su Cmax no se modificó.

5.2.1 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

No se ha establecido el uso seguro de brexpiprazol durante el embarazo o la lactancia; por lo tanto, la administración de brexpiprazol en el embarazo, en madres que amamantan, o en mujeres en edad fértil, requiere que se evalúen los beneficios del tratamiento frente a los posibles riesgos para la madre y el niño.

Los recién nacidos expuestos a los medicamentos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto. Se han reportado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de la alimentación en estos recién nacidos. Estas complicaciones han variado en severidad; mientras que en algunos casos los síntomas se han autolimitado, en otros casos los recién nacidos han requerido ingresar a la unidad de cuidados intensivos y una hospitalización prolongada.

Se desconoce el efecto de brexpiprazol sobre el trabajo de parto y el parto mismo en los seres humanos. El parto en las ratas no se vio afectado por brexpiprazol.

Brexpiprazol se excretó en la leche de ratas durante la lactancia. Se desconoce si brexpiprazol o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, se debe decidir la interrupción de la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta el riesgo que conlleva la interrupción del medicamento para la madre.

5.2.2 Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años aún no ha sido evaluada sistemáticamente.

5.2.3 Uso Geriátrico

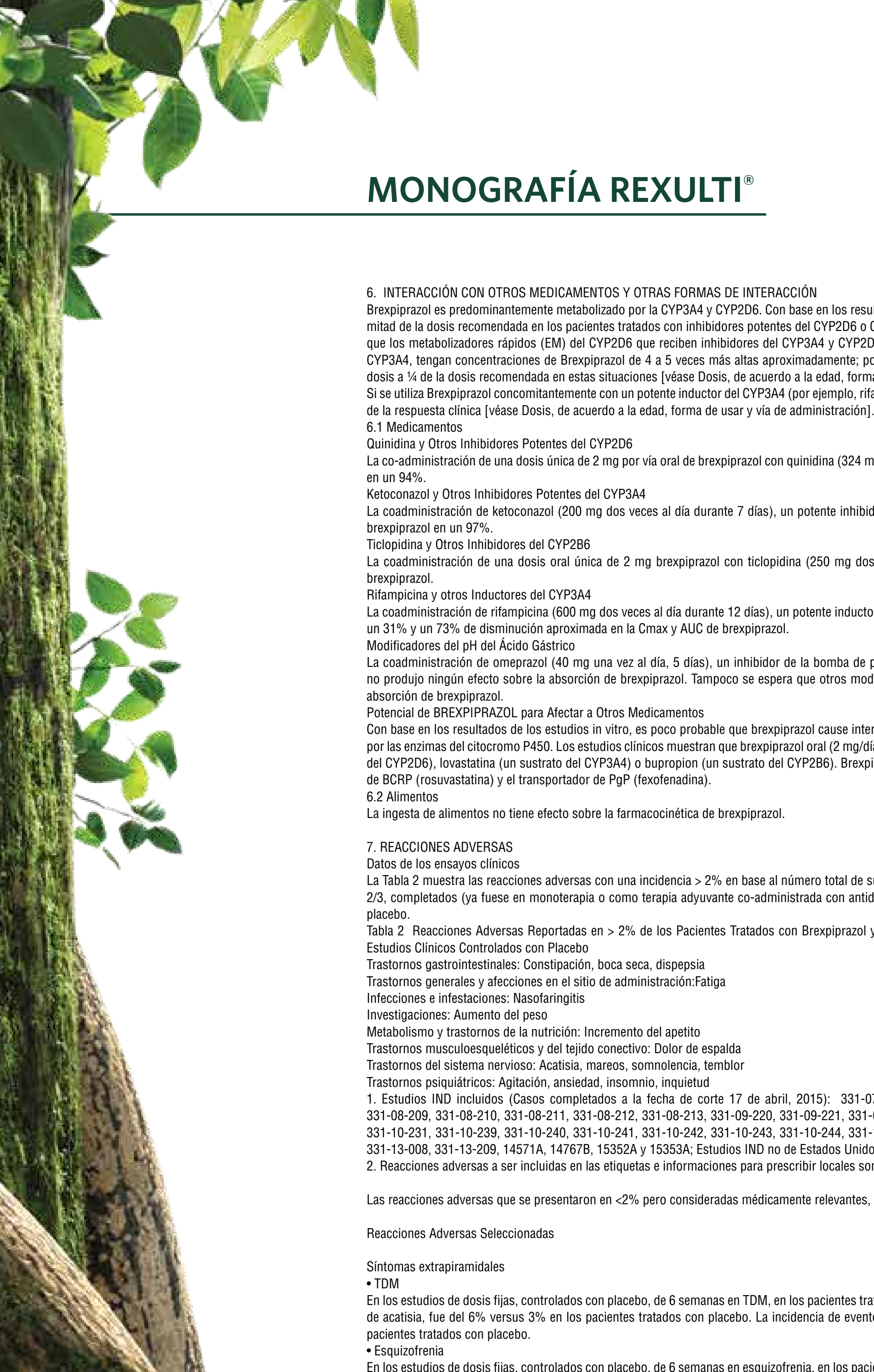
Los estudios clínicos de brexpiprazol no incluyeron un número suficiente de sujetos mayores de 65 años para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. En general, la dosis para un paciente de edad avanzada debe administrarse con precaución, usualmente iniciando en el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otra terapia con medicamentos.

Con base en los resultados de un estudio de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética (PK), el perfil de PK de la administración oral una vez al día de Brexpiprazol (hasta 3 mg/día durante 14 días), como terapia complementaria en el tratamiento de sujetos de edad avanzada (70 a 85 años de edad, N = 11) con TDM, fue comparable al de los sujetos adultos con TDM.

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia, tratados con medicamentos antipsicóticos, tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con aquellos tratados con placebo.

5.2.4 Otras Poblaciones Especiales

No se requiere ajuste de la dosis de Brexpiprazol en función del sexo, raza o estado de tabaquismo del paciente [véase 9.2.4 Poblaciones especiales].



6. INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN
Brexpiprazol es predominantemente metabolizado por la CYP3A4 y CYP2D6. Con base en los resultados de los estudios de interacción medicamentosa, la dosificación debe ajustarse a la mitad de la dosis recomendada en los pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP2D6 o CYP3A4. En función de las estimaciones de los análisis de PK de la población, se espera que los metabolizadores rápidos (EM) del CYP2D6 que reciben inhibidores del CYP3A4 y CYP2D6 o los metabolizadores lentos (PM) del CYP2D6 que reciben inhibidores potentes del CYP3A4, tengan concentraciones de Brexpiprazol de 4 a 5 veces más altas aproximadamente; posteriormente, la dosis de Brexpiprazol debe ser acompañada con una reducción de su dosis a ¼ de la dosis recomendada en estas situaciones [véase Dosis, de acuerdo a la edad, forma de usar y vía de administración].
Si se utiliza Brexpiprazol concomitantemente con un potente inductor del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina), es necesario aumentar la dosis en dos veces y ajustar aún más que en función de la respuesta clínica [véase Dosis, de acuerdo a la edad, forma de usar y vía de administración].
6.1 Medicamentos
Quinidina y Otros Inhibidores Potentes del CYP2D6
La co-administración de una dosis única de 2 mg por vía oral de brexpiprazol con quinidina (324 mg/día durante 7 días), un potente inhibidor del CYP2D6, aumentó el AUC de brexpiprazol en un 94%.
Ketoconazol y Otros Inhibidores Potentes del CYP3A4
La coadministración de ketoconazol (200 mg dos veces al día durante 7 días), un potente inhibidor del CYP3A4, con una dosis oral única de 2 mg de brexpiprazol, aumentó el AUC de brexpiprazol en un 97%.
Ticlopidina y Otros Inhibidores del CYP2B6
La coadministración de una dosis oral única de 2 mg brexpiprazol con ticlopidina (250 mg dos veces al día durante 7 días), un potente inhibidor del CYP2B6, no tuvo efecto sobre brexpiprazol.
Rifampicina y otros Inductores del CYP3A4
La coadministración de rifampicina (600 mg dos veces al día durante 12 días), un potente inductor del CYP3A4, con una dosis oral única de 4 mg de brexpiprazol, dio como resultado en un 31% y un 73% de disminución aproximada en la Cmax y AUC de brexpiprazol.
Modificadores del pH del Ácido Gástrico
La coadministración de omeprazol (40 mg una vez al día, 5 días), un inhibidor de la bomba de protones ampliamente utilizado (IBP), con una dosis oral única de brexpiprazol (4 mg) no produjo ningún efecto sobre la absorción de brexpiprazol. Tampoco se espera que otros modificadores del pH del ácido gástrico (IBP, antagonistas del receptor H2, etc.) afecten la absorción de brexpiprazol.
Potencial de BREXPIPRAZOL para Afectar a Otros Medicamentos
Con base en los resultados de los estudios in vitro, es poco probable que brexpiprazol cause interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450. Los estudios clínicos muestran que brexpiprazol oral (2 mg/día, 11 días) no tuvo ningún efecto sobre el metabolismo del dextrometorfano (un sustrato del CYP2D6), lovastatina (un sustrato del CYP3A4) o bupropion (un sustrato del CYP2B6). Brexpiprazol no afecta la absorción de los medicamentos que son sustratos del transportador de BCRP (rosuvastatina) y el transportador de PgP (fexofenadina).
6.2 Alimentos
La ingesta de alimentos no tiene efecto sobre la farmacocinética de brexpiprazol.

7. REACCIONES ADVERSAS
Datos de los ensayos clínicos
La Tabla 2 muestra las reacciones adversas con una incidencia > 2% en base al número total de sujetos quienes recibieron brexpiprazol en los estudios controlados con placebo, de fase 2/3, completados (ya fuese en monoterapia o como terapia adyuvante co-administrada con antidepresivos o estimulantes comercializados) y observados más frecuentemente que con placebo.
Tabla 2 Reacciones Adversas Reportadas en > 2% de los Pacientes Tratados con Brexpiprazol y que Ocurrieron con Mayor Incidencia que en los Pacientes Tratados con Placebo, en Estudios Clínicos Controlados con Placebo
Trastornos gastrointestinales: Constipación, boca seca, dispepsia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:Fatiga
Infecciones e infestaciones: Nasofaringitis
Investigaciones: Aumento del peso
Metabolismo y trastornos de la nutrición: Incremento del apetito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Dolor de espalda
Trastornos del sistema nervioso: Acatisia, mareos, somnolencia, temblor
Trastornos psiquiátricos: Agitación, ansiedad, insomnio, inquietud
1. Estudios IND incluidos (Casos completados a la fecha de corte 17 de abril, 2015): 331-07-201, 331-07-202, 331-07-203, 331-08-205, 331-08-206, 331-08-207, 331-08-208, 331-08-209, 331-08-210, 331-08-211, 331-08-212, 331-08-213, 331-09-220, 331-09-221, 331-09-222, 331-09-224, 331-09-225, 331-09-226, 331-10-227, 331-10-228, 331-10-230, 331-10-231, 331-10-239, 331-10-240, 331-10-241, 331-10-242, 331-10-243, 331-10-244, 331-10-245, 331-10-246, 331-12-207, 331-12-291, 331-13-001, 331-13-002, 331-13-003, 331-13-008, 331-13-209, 14571A, 14767B, 15352A y 15353A; Estudios IND no de Estados Unidos 331-07-002, 331-10-001 y 331-10-005 (Japón) y Estudio 331-KOA-0701 (Corea).
2. Reacciones adversas a ser incluidas en las etiquetas e informaciones para prescribir locales sometidos para TDM y/o esquizofrenia.

Las reacciones adversas que se presentaron en <2% pero consideradas médicamente relevantes, fueron hipersensibilidad y trastorno extrapiramidal.

Reacciones Adversas Seleccionadas

Síntomas extrapiramidales
• TDM
En los estudios de dosis fijas, controlados con placebo, de 6 semanas en TDM, en los pacientes tratados con brexpiprazol, la incidencia de eventos relacionados a SEP, excluyendo eventos de acatisia, fue del 6% versus 3% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de acatisia en los pacientes tratados con brexpiprazol fue del 9% versus 2% en los pacientes tratados con placebo.
• Esquizofrenia
En los estudios de dosis fijas, controlados con placebo, de 6 semanas en esquizofrenia, en los pacientes tratados con brexpiprazol, la incidencia de eventos relacionados a SEP reportados, excluyendo eventos de acatisia, fue del 5% versus 4% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de acatisia en los pacientes tratados con brexpiprazol fue del 6% versus 5% en los pacientes tratados con placebo.
Distonía
Los síntomas de distonía pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas distónicos consisten en: espasmo de los musculos del cuello, algunas veces progresando hasta la opresión de la garganta, dificultad para deglutir, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden ocurrir a dosis bajas, estos ocurren con mayor frecuencia y con mayor severidad con medicamentos antipsicóticos de primera generación de alta potencia y a dosis más altas. Un elevado riesgo de distonía aguda se observa en los hombres y los grupos de edad más jóvenes.
Otras Reacciones Adversas Observadas Durante los Estudios Clínicos de REXULTI®
A continuación se muestran otras reacciones adversas (con una frecuencia de > 1% y mayor que con placebo) en los estudios controlados con placebo, a corto plazo, en pacientes con TDM y esquizofrenia. El siguiente listado no incluye las reacciones adversas:
1) ya listadas en las tablas anteriores o en otro lugar en el etiquetado, 2) para los que era remota una causa del medicamento, 3) que eran tan generales como para ser poco informativas, 4) que fueron no consideradas que tengan implicaciones clínicas significativas, o 5) que ocurrieron a una velocidad igual o menor que el placebo.
• Trastornos oculares: Visión borrosa
• Trastornos gastrointestinales: Náuseas, boca seca, hipersecreción salival, dolor abdominal, flatulencia
• Infecciones e infestaciones: Infección de vías urinarias
• Investigaciones: Aumento de prolactina en sangre
• Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Mialgia
• Trastornos psiquiátricos: Sueños anormales, insomnio
• Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Hiperhidrosis.

8. SOBREDOSIS
No hay información específica disponible sobre el tratamiento de la sobredosis con brexpiprazol. El lavado gástrico y el tratamiento con un emético pueden ser útiles inmediatamente después de la sobredosis. En caso de sobredosis, se debe obtener un electrocardiograma y si está presente la prolongación del intervalo QT, se debe instituir la monitorización cardiaca.



De lo contrario, el tratamiento de la sobredosis debe concentrarse en la terapia de apoyo, manteniendo vías respiratorias, oxigenación y ventilación adecuadas, y tratamiento de los síntomas. La estrecha supervisión y control médico debe continuar hasta que el paciente se recupere.
El carbón activado por vía oral y el sorbitol (50 g/240 ml), administrados una hora después de la ingestión oral de brexpiprazol, disminuyeron la Cmax y AUC de brexpiprazol en aproximadamente un 5% a un 23% y un 31% a un 39% respectivamente; sin embargo, no hay suficiente información disponible sobre el potencial terapéutico del carbón activado en el tratamiento de una sobredosis con brexpiprazol. Aunque no hay información sobre el efecto de la hemodiálisis en el tratamiento de una sobredosis con brexpiprazol, la hemodiálisis es poco probable que sea útil en el tratamiento de la sobredosis, ya que brexpiprazol se une fuertemente a las proteínas plasmáticas.

9. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Nombre químico de brexpiprazol y su composición estructural: 7-{4-[4-(1-benzotiofen-4-il) piperazin-1-il]butiloxi}quinolin-2(1H)-ona

Brexpiprazol tiene alta afinidad (Ki <5 nM) para varios receptores monoaminérgicos que incluyen receptores de serotonina 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_7, dopamina D_2, D_3 y noradrenérgicos α_{1A}, α_{1B}, α_{1D} y α_{2C}. Brexpiprazol actúa como un agonista parcial en los receptores 5-HT_{1A}, D_2 y D_3 y como un antagonista en los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_7, α_{1A}, α_{1B}, α_{1D} y α_{2C}. Brexpiprazol exhibe una afinidad moderada para el receptor de histamina H_1 (19 nM) y una afinidad muy débil por el receptor muscarínico M1 (inhibición del 67% a 10 μM). La ocupación de la respuesta a la dosis y la relación de exposición cerebro/plasma se determinaron in vivo o ex vivo para los receptores D_2/D_3, 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A}, 5-HT_6 y 5-HT_7, así como para el transportador de 5-HT en los estudios preclínicos. Estos resultados son consistentes con las afinidades de unión in vitro e indican que brexpiprazol puede tener actividad potente en varios objetivos en el sistema nervioso central (SNM) con exposiciones plasmáticas importantes.
A pesar de una baja actividad intrínseca en el receptor D2 y el efecto antipsicótico potente, brexpiprazol mostró baja responsabilidad de la catalepsia (modelo animal para el efecto secundario extrapiramidal) y para inducir discinesia tardía (indicativo de aumento de la sensibilidad post-sinápticas de los receptores D2). Las potencias de estos efectos fueron similares o inferiores a otros agentes antipsicóticos. Brexpiprazol mostró muy baja tendencia a inducir ptosis (modelo animal para la sedación) y su afinidad de unión relativamente baja al receptor H1 en comparación a la del receptor D2 sugeriría además un bajo potencial de efecto sedante relacionado al receptor H1.
Brexpiprazol no prolonga el QTcI o QTcF en el rango de la dosis clínica (4 mg) o supra-terapéutica (12 mg) y no se ha observado una correlación entre las concentraciones de brexpiprazol y la prolongación del QTci o QTcF. No se observaron cambios categóricos aparentes, dependientes de la dosis en el QTc y brexpiprazol.
9.1.1 Mecanismo de acción: Brexpiprazol se une con alta afinidad a múltiples receptores de serotonina, dopamina y noradrenérgicos; aunque el mecanismo preciso de acción de brexpiprazol en el tratamiento de condiciones psiquiátricas es desconocido, se cree que la farmacología de brexpiprazol está mediada por una combinación de actividades de alta afinidad de unión y funcionales en múltiples receptores monoaminérgicos. Tiene actividad moduladora en los sistemas de serotonina y dopamina que combina la actividad agonista parcial en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y dopaminérgicos D_2 con actividad antagonista en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, con altas afinidades similares en todos estos receptores (Ki: 0,1-0,5 nM). Brexpiprazol también muestra actividad antagonista en el receptor noradrenérgico $\alpha_{1B}/2_C$ con afinidad en el mismo intervalo Ki sub-nanomolar (Ki: 0,2-0,6 nM). La actividad agonista parcial del receptor 5-HT_{1A}/D_2 en combinación con el antagonismo de los receptores 5¬HT_{2A} y $\alpha_{1B}/2_C$ de brexpiprazol puede contribuir con la eficacia antipsicótica y antidepresiva.
9.1.2 Resistencia In Vitro: Sin datos
9.1.3 Resistencia Clínica: Sin datos

9.2. Propiedades de Farmacocinética (Absorción, Distribución, Biotransformación, Eliminación)
9.2.1 Absorción: Brexpiprazol se absorbe bien tras la administración del Comprimido Recubierto, con concentraciones plasmáticas máximas que se alcanzan a las 4,0 horas después de la administración de una sola dosis; la biodisponibilidad oral absoluta de la formulación del Comprimido Recubierto es del 95,1%. Las concentraciones en estado estacionario de brexpiprazol se alcanzan a los 10-12 días de dosificación. Brexpiprazol se puede administrar con o sin alimentos. La administración de un Comprimido Recubierto de brexpiprazol 4 mg con una comida estándar rica en grasas no afectó significativamente la Cmax o AUC de brexpiprazol. Tras la administración de dosis únicas y múltiples una vez al día, la exposición a brexpiprazol (Cmax y AUC) aumenta de forma proporcional a la dosis administrada. Los estudios in vitro de brexpiprazol no indican que brexpiprazol es un sustrato de transportadores de flujo de salida como MDRI (P-gp) y BCRP.
9.2.2 Distribución: El volumen de distribución de brexpiprazol tras la administración intravenosa es alto (1,56±0,418 L/kg), lo que indica una distribución extravascular. Brexpiprazol está altamente unido a las proteínas en el plasma (superior al 99%) a la albúmina sérica y la glicoproteína α1-ácida y su unión a proteínas no se ve afectada por la insuficiencia renal o hepática. Con base en los resultados de estudios in vitro, la unión a proteínas de brexpiprazol no se ve afectada por la warfarina, diazepam y digitoxina.
9.2.3 Metabolismo y Eliminación: Con base en estudios de metabolismo in vitro de brexpiprazol utilizando citocromo P450 humano recombinante (CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), se demostró que el metabolismo de brexpiprazol está mediado principalmente por el CYP3A4 y CYP2D6. Además, se evaluó el potencial inhibidor in vitro de brexpiprazol en MDR1 (P-gp), OAT1, OAT3, OCT2, múltiples fármacos y toxinas extrusoras (MATE1), MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3 y OCT1; brexpiprazol solamente se identificó como un inhibidor potencial del transportador de flujo de salida de la BCRP, pero no se consideró como un inhibidor para los otros transportadores analizados.
Brexpiprazol in vivo se metaboliza principalmente por medio de enzimas CYP3A4 y CYP2D6. Después de las administraciones de dosis únicas y múltiples, brexpiprazol y un metabolito principal, DM 3411, son los restos predominantes del medicamento en la circulación sistémica. En estado de equilibrio, el DM-3411 representa del 23,1% al 47,7% de la exposición a brexpiprazol (AUC) en el plasma. Cabe señalar que los estudios preclínicos in vivo han demostrado que a exposiciones plasmáticas clínicamente relevantes de brexpiprazol, las exposiciones del cerebro a DM-3411 estaban por debajo del límite de detección. Por lo tanto, DM-3411 se considera que no contribuye a los efectos terapéuticos de brexpiprazol.
Con base en los resultados de los datos in vitro, brexpiprazol mostró poca o ninguna inhibición de las isoenzimas del CYP450.
Después de una dosis oral única de brexpiprazol marcado [14C]-I, aproximadamente el 24,6% y el 46% de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y las heces, respectivamente. Menos del 1% del brexpiprazol sin cambios se excretó en la orina y aproximadamente el 14% de la dosis oral se recuperó inalterado en las heces. La depuración oral aparente del Comprimido Recubierto vía oral de brexpiprazol después de la administración una vez al día es de 19,8 (±11,4) mL/h/kg. Después de la administración una vez al día múltiple de brexpiprazol, la eliminación terminal de vida media de brexpiprazol y su principal metabolito, DM-3411, es de 91,4 horas y 85,7 horas, respectivamente.
9.2.4 Poblaciones especiales
Edad/género: Después de la administración de una dosis única de brexpiprazol (2 mg), los sujetos de edad avanzada (mayores de 65 años) mostraron una exposición sistémica al brexpiprazol similar (AUC y Cmax) en comparación con los sujetos adultos (18-45 años) y los sujetos femeninos mostraron una exposición sistémica al brexpiprazol un 40% a 50% más alta, aproximadamente (AUC y Cmax) en comparación con los sujetos masculinos. La evaluación farmacocinética de la población identificó a la edad y el sexo femenino como covariables estadísticamente significativas que afectan la PK de brexpiprazol, pero no se consideran clínicamente relevantes.
Raza: Aunque no se realizó ningún estudio específico de farmacocinética para investigar los efectos de la raza sobre la disposición de brexpiprazol, la evaluación de farmacocinética de la población no reveló ninguna evidencia de diferencias clínicamente significativas relacionadas con la raza en la farmacocinética de brexpiprazol.
Metabolizadores Lentos del CYP2D6: Aproximadamente el 8% de los sujetos de raza blanca y del 3% al 8% de los de los sujetos de raza negra/afroamericanos carecen de la capacidad para metabolizar los sustratos del CYP2D6 y se clasifican como metabolizadores lentos (ML), mientras que el resto son metabolizadores rápidos (MR). La evaluación farmacocinética de la población muestra que los ML del CYP2D6 tienen 47% mayor exposición a brexpiprazol en comparación con los MR.
Tabaquismo: Con base en los estudios realizados con enzimas hepáticas humanas in vitro, brexpiprazol no es un sustrato del CYP1A2. Por lo tanto, fumar no debe tener un efecto sobre la farmacocinética de brexpiprazol.

10. EFICACIA CLÍNICA
Trastorno Depresivo Mayor: La eficacia de brexpiprazol en el tratamiento adyuvante del trastorno depresivo mayor (TDM) se demostró en dos estudios de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fija de pacientes adultos que cumplían los criterios del DSM-IV-TR para el TDM, con o sin síntomas de ansiedad , que tuvieron una respuesta inadecuada a la terapia previa con antidepresivos (1 a 3 cursos) en el episodio actual y que también demostraron una respuesta inadecuada a lo largo de las 8 semanas de tratamiento prospectivo antidepresivo (escitalopram, fluoxetina, paroxetina de liberación controlada, sertralina, duloxetina de liberación retardada, o venlafaxina de liberación prolongada). La respuesta inadecuada durante la fase prospectiva del tratamiento antidepresivo fue definida como la presencia de síntomas persistentes sin mejora sustancial durante todo el curso del tratamiento.
El criterio de valoración primario fue el cambio desde el valor basal hasta la semana 6 en la escala de Valoración de la Depresión de Montgomery Asberg (MADRS), una escala de 10 elementos aplicada por el médico clínico, utilizada para evaluar el grado de sintomatología depresiva (tristeza aparente, tristeza reportada, tensión interna, reducción del sueño, reducción del apetito, dificultades de concentración, lasitud, incapacidad de sentir, pensamientos pesimistas y pensamientos suicidas). El criterio de valoración secundario clave fue la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS), un instrumento de autoevaluación de 3 elementos utilizado para evaluar el impacto de la depresión en tres



dominios del funcionamiento (trabajo/escuela, vida social y vida familiar) con cada elemento calificado desde 0 (nada) a 10 (extremo).
En la aleatorización, la media de la puntuación total de la MADRS fue de 27. En los dos estudios de 6 semanas, controlados con placebo, brexpiprazol + TAD 2 mg/día y 3 mg/día demostraron una eficacia sobre el placebo + TAD en la reducción de la media de las puntuaciones totales de la MADRS. Brexpiprazol + TAD 2 mg/día y 3 mg/día también demostraron una eficacia sobre el placebo + TAD para mejorar el funcionamiento según lo medido mediante la puntuación media de la SDS. Los resultados de los parámetros clave de eficacia primaria y secundaria en ambos estudios de dosis fijas, se muestran a continuación.
Un examen de los subgrupos de población no reveló evidencia de respuesta diferente basada en la edad, el género, la raza o la elección del antidepresivo prospectivo.

Tabla 3 Resumen de los Resultados de Eficacia de Estudios Pivote en el Tratamiento Adyuvante del TDM

Estudio	Grupo de tratamiento	N	Media de la puntuación basal (DE)	Cambio medio de LS desde el valor basal (SE)	Sustracción de placebo Diferencia a (IC 95%)
	Medida primaria de eficacia: MADRS				
1	brexpiprazol (2 mg/día) + TAD*	175	26,87 (5,71)	-8,36 (0,64)	-3,21 (-4,87, -1,54)
	Placebo + TAD	178	27,32 (5,64)	-5,15 (0,63)	--
2	brexpiprazol (3 mg/día) + TAD	213	26,48 (5,29)	-8,29 (0,53)	-1,95 (-3,39, -0,51)
	Placebo + TAD	203	26,46 (5,20)	-6,33 (0,53)	--
	Medición secundaria clave de la eficacia SDS				
1	brexpiprazol (2 mg/día) + TAD	167	6,03 (1,94)	-1,35 (0,17)	-0,46 (-0,88, -0,03)
	Placebo + TAD	170	6,34 (2,15)	-0,89 (0,17)	--
2	brexpiprazol (3 mg/día) + TAD	201	5,81 (2,25)	-1,26 (0,15)	-0,48 (-0,88, -0,08)
	Placebo + TAD	194	5,62 (1,90)	-0,78 (0,15)	--

DE = desviación estándar; SE = error estándar; LS Media = media de cuadrados mínimos; IC = intervalo de confianza no ajustado
* Dosis estadística y significativamente superior al placebo
a Diferencia (medicamento menos placebo) en el cambio medio de cuadrados mínimos desde el valor basal

Esquizofrenia: La eficacia de brexpiprazol en dosis de 2 mg/día y 4 mg/día en adultos con esquizofrenia, se demostró en dos estudios de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fija, en pacientes que cumplieron los criterios del DSM-IV-TR para la esquizofrenia.
El criterio de valoración primario de la eficacia de ambos estudios fue el cambio desde el valor basal hasta la semana 6 en la puntuación total de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) utilizando el análisis de MMRM. El instrumento principal para la evaluación de la eficacia fue la Escala de Síndromes Positivos y Negativos, un inventario de varios elementos validado compuesto de cinco factores para evaluar los síntomas positivos, síntomas negativos, pensamientos desorganizados, hostilidad/excitación descontrolada y la ansiedad/depresión. La puntuación total de PANSS puede variar de 30 (síntomas ausentes) hasta 210 (extremo).
El criterio de valoración secundario clave de ambos estudios fue el cambio desde el valor basal hasta la semana 6 en la puntuación total de la Escala de Impresión Clínica Global - Severidad de la Enfermedad (CGI-S), una escala validada que es aplicada por el médico clínico, que mide el estado actual de la enfermedad del paciente y el estado clínico general, en una escala de 1 (normal, sin enfermedad) a 7 puntos (extremadamente enfermo).
En ambos estudios, brexpiprazol 4 mg/día demostró una eficacia sobre el placebo en la puntuación total de la PANSS y mostró una mayor mejoría en la puntuación de CGI-S en comparación con el placebo. En un estudio, brexpiprazol 2 mg/día demostró una eficacia sobre el placebo en la puntuación total de la PANSS y la puntuación de CGI-S. Los resultados de los parámetros clave de eficacia primaria y secundaria para ambos estudios de dosis fijas se muestran a continuación.
El examen de los subgrupos de población basados en la edad, el género y la raza, no mostró ninguna evidencia estadística de respuesta diferente.

Tabla 4 Resumen de los Resultados de Eficacia de los Estudios Pivote en Esquizofrenia

Estudio	Grupo de tratamiento	N	Media de la puntuación basal (DE)	Cambio medio de LS desde el valor basal (SE)	Sustracción de placebo Diferencia a (IC 95%)
	Medida primaria de eficacia: PANSS				
1	brexpiprazol (2 mg/día)*	180	95,85 (13,75)	-2073 (1,55)	-8,72 (-13,1, -4,37)
	brexpiprazol (4 mg/día)*	178	94,70 (12,06)	-19,65 (1,54)	-7,64 (-12,0, -3,30)
	Placebo	178	95,69 (11,46)	-12,01 (1,60)	--
2	brexpiprazol (2 mg/día)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23, 1,07)
	brexpiprazol (4 mg/día)*	181	94,99 (12,38)	-20,00 (1,48)	-6,47 (-10,6, -2,35)
	Placebo	180	94,63 (12,84)	-13,53 (1,52)	--
	Medición secundaria clave de eficacia CGI-S				
1	brexpiprazol (2 mg/día)	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56, -0,10)
	brexpiprazol (4 mg/día)	178	4,81 (0,64)	-1,20 (0,08)	-0,38 (-0,61, -0,15)
	Placebo	181	4,84 (0,66)	-0,82 (0,09)	--
2	brexpiprazol (2 mg/día)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42, 0,05)
	brexpiprazol (4 mg/día)	183	4,85 (0,64)	-1,19 (0,08)	-0,38 (-0,62, -0,15)
	Placebo	181	4,87 (0,61)	-0,81 (0,09)	

DE = desviación estándar; SE = error estándar; LS Media = media de cuadrados mínimos; IC = intervalo de confianza no ajustado
* Dosis estadística y significativamente superior al placebo
a Diferencia (medicamento menos placebo) en el cambio medio de cuadrados mínimos desde el valor basal

Mantenimiento: La seguridad y eficacia de brexpiprazol como tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en adultos de entre 18 y 65 años, se demostraron en una fase de mantenimiento de 52 semanas de un estudio aleatorizado de retirada. Un análisis intermedio pre-especificado demostró un tiempo estadística y significativamente más largo para la inminente recaída en los pacientes aleatorizados al grupo de brexpiprazol (1 mg/día a 4 mg/día), en comparación con los pacientes tratados con placebo y el estudio fue terminado posteriormente en forma temprana ya se demostró el mantenimiento de la eficacia. El análisis final demostró un mayor tiempo hasta la recaída inminente en los pacientes aleatorizados al grupo de brexpiprazol en comparación con los pacientes tratados con placebo. El criterio de valoración secundario clave, la proporción de sujetos que cumplieron los criterios de recaída inminente, fue menor en los pacientes tratados con brexpiprazol (13,5%) en comparación con el grupo placebo (38,5%).

Datos de seguridad preclínica

Abuso/riesgo de abuso: Brexpiprazol no mostró ni un potencial para producir dependencia física en ratas ni un efecto de refuerzo en los monos rhesus. En un estudio de riesgo de abuso de medicamentos en ratas, no hubo signos evidentes de abstinencia que indicaran una dependencia física. Se considera que brexpiprazol no tiene potencial para producir dependencia física.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad

El tiempo de vida del potencial carcinogénico de brexpiprazol se evaluó en un estudio de dos años en ratones ICR y ratas Sprague-Dawley. Brexpiprazol se administró por vía oral (sonda nasogástrica) durante dos años a ratones en dosis de 0,75, 2 y 5 mg/kg/día (0,9 a 6,1 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos [MRHD] de 4 mg para un paciente de 60 kg basado en el área de superficie corporal). No hubo aumento en la incidencia de tumores en los hombres en cualquier grupo de dosis. En ratones hembra, hubo un aumento en la incidencia del adenocarcinoma de la glándula mamaria y carcinoma adenoescamoso y el adenoma de la parte distal de la glándula pituitaria. Brexpiprazol se administró por vía oral (sonda nasogástrica) durante dos años a ratas a dosis de 1 mg, 3 mg y 10 mg/kg/día en ratas macho o 3 mg, 10 mg y 30 mg/kg/día en ratas hembra (para machos de 2,4 a 24,3 veces y para las hembras 7,3 a 72,9 veces la DMRH oral de 4 mg para un paciente de 60 kg con base al área de superficie corporal). La administración a largo plazo de brexpiprazol a ratas no indujo lesiones neoplásicas.

Los cambios proliferativos y/o neoplásicos en las glándulas mamarias y pituitaria de roedores se observaron después de la administración crónica de medicamentos antipsicóticos y considera que están mediados por la prolactina. El potencial para aumentar el nivel de prolactina en suero del brexpiprazol se demostró tanto en ratones y ratas. La relevancia para el riesgo humano de los resultados de los tumores endocrinos mediados por prolactina en roedores es desconocida.

El potencial mutagénico de brexpiprazol se analizó en el ensayo de mutación inversa en bacterias in vitro, el ensayo de mutación directa de genes in vitro en células de linfoma de ratón, el ensayo de aberración cromosómica in vitro en células de ovario de hámster chino (CHO), el ensayo de micronúcleos in vivo en ratas y el ensayo de síntesis de ADN no programada en ratas. In vitro con células de mamíferos, brexpiprazol fue mutagénico y clastogénico pero esto ocurrió a dosis que indujeron citotoxicidad. No se observó mutagenicidad o genotoxicidad en otros estudios. De acuerdo a una ponderación de las pruebas, brexpiprazol no se considera que presente un riesgo genotóxico para los seres humanos a exposiciones y dosis terapéuticas.

Brexpiprazol se administró una vez al día por sonda oral a ratas hembras a dosis de 0, 0,3, 3 o 30 mg/kg/día antes del apareamiento con machos sin tratar y continuando a través de la concepción y la implantación. Se observó un periodo diestrual prolongado y disminución de la fertilidad a dosis de 3 mg y 30 mg/kg/día. A 30 mg/kg/día se observó una ligera prolongación de la fase de apareamiento y no se observó un aumento significativo de las pérdidas de preimplantación. La dosis (máxima) sin efecto adverso observado de brexpiprazol fue de 0,3 mg/kg/día (0,7 veces la dosis humana máxima recomendada de 4 mg por vía oral para un paciente de 60 kg con base en área de superficie corporal).

Brexpiprazol se administró una vez al día por sonda oral a ratas macho a dosis de 0, 3, 10 o 100 mg/kg/día. Después de 63 días de tratamiento, los machos tratados fueron cohabitados con hembras no tratadas por un máximo de 14 días. No se observaron diferencias notables en la duración de los índices de copulación o de fertilidad en cualquier grupo tratado con brexpiprazol.

Efectos Teratogénicos: Brexpiprazol no fue teratogénico y no causó efectos adversos en el desarrollo en los estudios de toxicidad del desarrollo en los que se administró brexpiprazol a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis a dosis de hasta 30 mg/kg/día (73 veces y 146 veces para ratas y conejos, respectivamente, de la dosis humana máxima recomendada de 4 mg/día por vía oral para un paciente de 60 kg con base en el área de superficie corporal).

En un estudio de desarrollo embrionario y fetal de conejos (a 150 mg/kg/día, una dosis que induce toxicidad materna), se observó disminución del peso corporal, retraso en la osificación y mayor incidencia de las variaciones viscerales y esqueléticas en los fetos.

Toxicidad Cardiovascular: La disminución de la presión arterial y la prolongación del intervalo QT y QTc se observaron en el perro consciente en el estudio de farmacología de seguridad del estudio de toxicidad de las dosis repetidas de 13 semanas con los monos y en el estudio de toxicidad juvenil con los perros. Se sugirió que el efecto de brexpiprazol en la disminución de la presión sanguínea se debe a un bloqueo de los α1-adrenoceptores en los vasos sanguíneos periféricos, lo que es coherente con el perfil farmacológico de este compuesto.

Datos Farmacéuticos

Condiciones de Almacenamiento: Almacénese en su envase original a temperatura por debajo de 30°C.
Debe mantenerse fuera del alcance de los niños, al igual que otros medicamentos.

Su venta Requiere Prescripción Médica

Presentación

REXULTI® 0,25 mg - 0,50 mg - 1 mg – 2mg – 3 mg y 4 mg se suministra en envases de 28 comprimidos recubiertos (Las presentaciones pueden variar según disponibilidad).

Fabricado en Japón por:
Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Tokushima Factory,
463-10, Kagasuno, Kawauchi-cho Tokushima-shi, Tokushima, Japón
Para:
H. Lundbeck A/S, Dinamarca
Empacado en Francia por:
Elaiapharm S.A., 2881 Routes des Crêtes, 06904 Sophia Antipolis, Francia
Importado y comercializado por:
Lundbeck Chile Farmacéutica Limitada
Distribuido por:
Novafarma Service S.A. Av. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, Bajo licencia de Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
Condiciones para Suministrar/Vender:
Producto de uso delicado.
Medicamento de prescripción, uso bajo supervisión médica.




NUEVO
REXULTI®
brexpiprazol
comprimidos recubiertos